

Bloqueadores neuromusculares e reações alérgicas

Neuromuscular blocking agents and allergic response

Rodrigo de Lima e Sousa¹, Luciano Costa Ferreira², Guilherme Vieira Cunha³, Lucas Almeida Valente³

DOI: 10.5935/2238-3182.20160007

RESUMO

As reações alérgicas representam importante causa de complicações perioperatórias. Os anestesiológos expõem os pacientes, rotineiramente, a uma gama de agentes que incluem drogas (anestésicos inalatórios, antibióticos, bloqueadores neuromusculares – BNM, opioides, sedativos, hipnóticos), polipeptídeos (protamina), produtos derivados do sangue e agentes ambientais (látex). Entre essas substâncias, os bloqueadores neuromusculares respondem por mais de 50% das reações que envolvem a liberação de histamina, seja por reações dependentes de imunoglobulina do tipo E (IgE – reações anafiláticas) ou por histamino-liberação não específica (anteriormente denominada “reação anafilatoide”), que não envolve, em um primeiro momento, a participação de imunoglobulinas.

Palavras-chave: Hipersensibilidade; Bloqueadores Neuromusculares; Imunoglobulinas; Histamina.

¹ Anestesiologista. Título Superior em Anestesiologia-TSA da Sociedade Brasileira de Anestesiologia-SBA. Coordenador do Centro de Ensino e Treinamento (CET) do Hospital Madre Teresa. Instituto da Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Anestesiologista. Título de Especialista em Anestesiologia-TEA/SBA. Colaborador do CET do Hospital Madre Teresa. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Médico em Especialização em Anestesiologia-ME2 do CET do Hospital Madre Teresa. Belo Horizonte, MG – Brasil.

ABSTRACT

Allergic reactions are a major cause of perioperative complications. Anesthesiologists routinely expose patients to a range of agents that include drugs (inhaled anesthetics, antibiotics, neuromuscular blocking agents, opioids, sedatives, hypnotics), polypeptides (protamine), blood products and environmental agents (latex). Among these substances, neuromuscular blocking agents account for over 50% of the reactions that involve the release of Histamine by Immunoglobulin type E dependent-reaction (IgE – Anaphylactic Reactions) or Non-Specific Histamine Release (formerly called “Anaphylactoid Reactions”) that does not involve, in a first moment, the participation of Immunoglobulins.

Key words: Hypersensitivity; Neuromuscular Blocking Agents; Immunoglobulins; Histamine.

INTRODUÇÃO: VISÃO GERAL DO SISTEMA IMUNE

O sistema imune protege o corpo contra invasores externos a partir do reconhecimento e remoção de substâncias estranhas (chamadas de antígenos). Nosso corpo também possui, em contrapartida, mecanismos para tolerar configurações moleculares semelhantes pertencentes ao hospedeiro (“*self-tolerance*”). Os problemas surgem quando o sistema imune está funcionando de forma dissonante, como nos casos de autoimunidade, que podem gerar doenças graves (p.ex. artrite reumatoide e lúpus).¹

Antígenos podem ser definidos como substâncias que se ligam especificamente a anticorpos ou receptores de antígenos nos linfócitos T. Os antígenos que se ligam aos anticorpos incluem grande variedade de moléculas, entre elas açúcares, lipídios, carboidratos, proteínas e ácidos nucleicos, ao contrário dos receptores de antígeno da célula T, que reconhecem somente antígenos peptídicos.²

Instituição:
Hospital Madre Teresa
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Luciano Costa Ferreira
E-mail: luc3101@gmail.com

A resposta imune envolve a imunidade celular e humoral. No caso da imunidade celular, como o próprio nome sugere, há ação de células direcionadas para a eliminação ou destruição de agentes patogênicos ou células estranhas ao organismo. Macrófagos, monócitos, neutrófilos (polimorfonucleares), eosinófilos basófilos e mastócitos (Figura 1)² representam importantes células efetoras que migram até as áreas para onde foram recrutadas em resposta a fatores quimiotáticos específicos que incluem linfocinas, citocinas e mediadores derivados do complemento.

O “depósito” de anticorpos ou fragmentos do complemento na superfície de células invasoras é chamado de opsonização, um processo que promove a morte desses invasores pelas células efetoras. Adicionalmente, linfocinas e citocinas produzem quimiotaxia de outras células inflamatórias. A ativação desses processos celulares é coordenada por múltiplos mecanismos harmônicos, sejam eles químicos, físicos, hormonais e/ou neuronais, etc.

Já a imunidade humoral compreende diferentes anticorpos e proteínas (p. ex., complemento), que podem diretamente ou em conjunto com células da imunidade celular promover destruição ou dano de agentes estranhos ao organismo.

Anticorpos são proteínas específicas denominadas imunoglobulinas, que podem reconhecer e se ligar a antígenos específicos. São sintetizados somente pelas células da linhagem de linfócitos B e existem em duas formas: anticorpos ligados à membrana na superfície dos linfócitos B (funcionam como receptores de antígenos) e anticorpos secretados (que neutralizam toxinas, previnem a entrada e disseminação dos patógenos e eliminam microrganismos).² A estrutura básica de uma molécula de anticorpo está ilustrada na Figura 2.¹

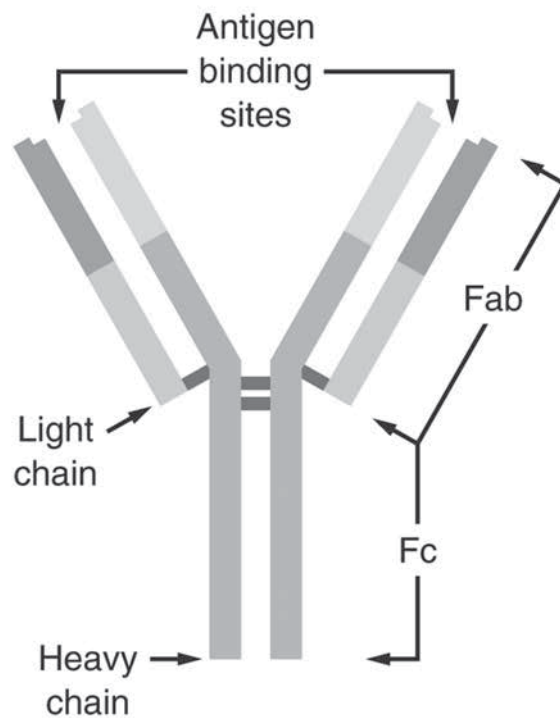


Figura 2 - Configuração estrutural básica de uma molécula de anticorpo (IgG). Fonte: adaptado de Barasht *et al.*¹

Cada anticorpo possui ao menos duas cadeias pesadas e duas leves que são unidas por ligações dissulfídicas. Os fragmentos Fab (cadeias leves) têm a habilidade de se ligar aos antígenos enquanto o fragmento Fc (cadeia pesada ou cristalizável) é responsável pelas características biológicas únicas de cada classe de imunoglobulinas (ligação a células e ativação do complemento).¹ Os anticorpos funcionam, assim, como moléculas receptoras específicas para as células imunes e proteínas.

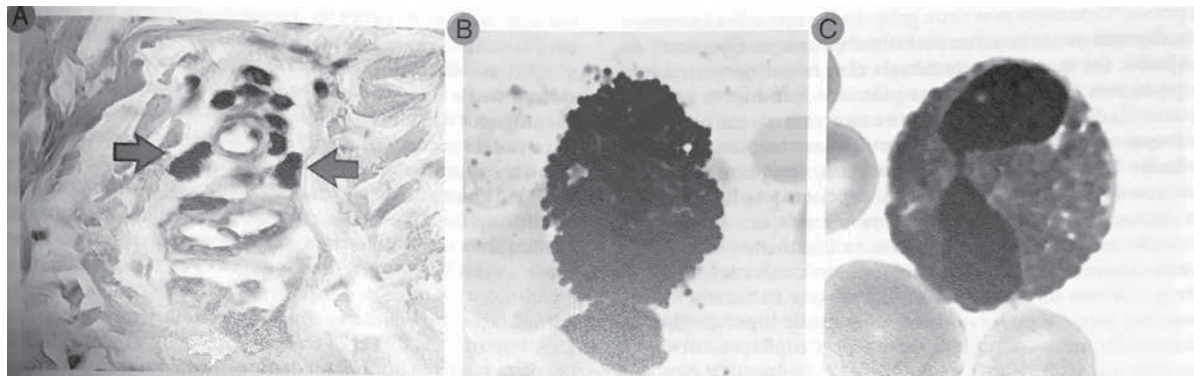


Figura 1 - Morfologia dos mastócitos, basófilos e eosinófilos. Fonte: adaptado de Abbas *et al.*²

Quando os antígenos formam uma ligação covalente com os fragmentos Fab, o anticorpo passa por alterações conformacionais que ativam o fragmento Fc. Os resultados da ligação antígeno-anticorpo dependem do tipo celular, o que levará a um tipo específico de ativação no sistema imune (p.ex., proliferação linfocitária e diferenciação no interior das células B produtoras de anticorpos, de granulação de mastócitos, ativação do complemento, etc.).¹

As cinco grandes classes de anticorpos em humanos são: IgG, IgA, IgM, IgD e, de mais interesse para a anestesiologia, IgE. A cadeia pesada determina a estrutura e o funcionamento de cada uma das moléculas. As propriedades básicas de cada anticorpo estão descritas na Tabela 1.¹

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil não existem dados que correlacionem o uso de BNM a reações de hipersensibilidade em anestesia. Há apenas estudos que revelam o atracúrio como principal BNM utilizado por anestesiológicos de todo o país e de relatos de casos de anafilaxia por rocurônio.³

Na Europa, por outro lado, sabe-se que 50 a 70% dos casos de anafilaxia estão relacionados aos BNMs. Na França, estudo retrospectivo entre 1999 e 2001 envolvendo 518 casos revelou os BNMs como responsáveis por anafilaxia em 58,2% dos casos, seguidos por látex (16,7%) e antibióticos (15,1%).⁴ Na Espanha, 27 casos de anafilaxia confirmados por

teste de IgE foram estudados entre 1998 e 2002 e os BNMs foram responsáveis por 37% dessa casuística, enquanto antibióticos corresponderam a 44% e outras causas somaram 19%.⁵ Estudo envolvendo populações de Suécia e Noruega (sendo que nesta última houve incidência de reações anafiláticas por BNM seis vezes maior na que na Suécia) evidenciou que a pré-sensibilização à morfina, succinilcolina e folcodina mediadas por IgE pode explicar tal diferença na população norueguesa.⁶ A folcodina é um antitussígeno consumido na Noruega, França e outros países europeus, mas pouco difundido em países como EUA e Holanda, com estrutura similar à morfina, cuja exposição está diretamente relacionada ao aumento do IgE sérico associado à hipersensibilidade aos BNMs.^{7,8}

Na Nova Zelândia, estudo retrospectivo entre 2004 e 2011 em dois centros de Auckland demonstrou que 46% das reações de hipersensibilidade se atribuíam aos BNMs, sendo o rocurônio (1:2.500 casos) e a succinilcolina (1:2.000 casos) os agentes mais comuns.⁹ Na Austrália, o rocurônio também é citado como o maior responsável por casos de anafilaxia relacionada a BNM, com 56% dos casos, seguido pela succinilcolina com 21% e vecurônio com 11%.¹⁰

Nos EUA, em estudo publicado em 2015 sobre as causas de hipersensibilidade peroperatórias entre 2005 e 2011 em Cleveland os BNMs foram atribuídos a 13% dos casos registrados.¹¹

Em todos os trabalhos analisados houve concordância na maior incidência de anafilaxia em pacientes do sexo feminino.

Tabela 1 - Características biológicas das imunoglobulinas

	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Cadeia pesada	γ	μ	α	ε	δ
Peso molecular (Da)	160.000	900.000	170.000	188.000	184.000
Subclasses	1,2,3,4	1,2	1,2		
Concentração sérica (mg/dL)	6-14	0,5-1,5	1-3	<-0,5 x 10 ³	<0,1
Ativação do complemento	Todos os subtipos, menos IgG4	Sim	Não	Não	Não
Transferência placentária	Sim	Não	Não	Não	Não
Meia-vida sérica (dias)	Mastócitos (IgG4) Neutrófilos Linfócitos Mononucleares Plaquetas	Linfócitos		Mastócitos Basófilos	Neutrófilos Linfócitos
Ligação a células	0,85L/Kg/h	0,85L/Kg/h	0,85L/Kg/h	0,85L/Kg/h	0,85L/Kg/h
Meia vida	1,6h	1,6h	1,6h	1,6h	1,6h

Fonte: adaptado de Barash et al.¹

FISIOPATOLOGIA DAS REAÇÕES ALÉRGICAS A BNM

Anafilaxia é uma síndrome multissistêmica aguda, potencialmente letal, resultante de liberação súbita de mediadores pró-inflamatórios por mastócitos e basófilos na circulação sanguínea.¹² É mais comumente resultante de uma reação imunológica, mediada por IgE, a alimentos, medicamentos, cosméticos, picada de insetos, entre outros, embora também possa ocorrer por reação não imunológica, não mediada por IgE, envolvendo exclusivamente a degranulação de mastócitos e basófilos por estímulo direto do agente causador.¹³ Este último fenômeno, anteriormente conhecido em anesthesiologia como “reação anafilactóide”, é hoje mais bem caracterizado pela Academia Europeia de Alergiologia e Imunologia Clínica como reação anafilática não mediada por IgE ou anafilaxia não imunológica (alguns autores também se referem a ela como histamino-liberação não específica) e pode causar repercussões clínicas importantes.^{12,14}

Os diferentes tipos de reações de hipersensibilidade estão apresentados na Tabela 2.²

O resultado da degranulação celular pode afetar em diferentes níveis as mucosas, pele, trato gastrointestinal, sistemas cardiovascular e respiratório, sendo os variados resultantes clínicos classificados desde sinais leves até o choque (Tabela 3).¹⁵ Aqui cabe salientar que essa escala não representa uma sequência cronológica de eventos, podendo o colapso cardiovascular ser o primeiro sinal.

As reações anafiláticas mediadas por IgE dependem de sensibilização prévia e ocorrem por ligação de imunocomplexos (IgE + agente precipitador) aos

receptores de alta afinidade Fc-epsilon-RI localizados nas membranas dos mastócitos, tanto plasmáticos quanto de mucosas, e de basófilos, predominantemente plasmáticos. Há também contribuição da ligação dos imunocomplexos a receptores de baixa afinidade Fc-epsilon-RII de plaquetas, linfócitos e eosinófilos.^{13,16} O resultado disso é a transdução de sinal celular que gera liberação de histamina, proteases (triptase e quinase), heparina e citocinas pró-inflamatórias (TNF, interleucinas 4 e 13, fator de ativação plaquetária, leucotrienos, prostaglandina D2, tromboxano A2).^{13,16}

Tabela 3 - Escala de respostas das reações de hipersensibilidade

Grau	Sinais
I	Sinais cutaneomucosos: eritema, urticária com ou sem angioedema
II	Sinais multiviscerais moderados: sinais cutaneomucosos ± hipotensão ± taquicardia ± dispnéia ± distúrbios gastrointestinais
III	Sinais de risco de morte mono ou multiviscerais: colapso cardiovascular com taquicardia ou bradicardia ± arritmias ± broncoespasmo ± sinais cutaneomucosos ± distúrbios gastrointestinais
IV	Parada cardíaca

Fonte: adaptado de Ring e Messmer.¹⁵

Da mesma forma, reações não mediadas por IgE provocam a liberação dessas moléculas na corrente sanguínea, normalmente com predominância da histamina. Nessas reações, no entanto, há ligação direta do agente causador às células liberadoras, não dependendo, portanto, de contato prévio entre agente e sistema imunológico.¹⁵

Entre os agentes e seus efeitos nessa cascata decorrente da anafilaxia, podem-se destacar (Tabela 4).

Tabela 2 - Classificação dos tipos de hipersensibilidade

Tipo de hipersensibilidade	Mecanismos imunopatológicos	Mecanismos de lesão tecidual e de doença
Tipo I: Imediata	Anticorpo IgE; células T _H 2	Mastócitos, eosinófilos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas)
Tipo II: Mediada por anticorpo	Anticorpos IgM, IgG contra antígenos de superfície celular ou da matriz celular	1. Opsonização e fagocitose das células. 2. Recrutamento e ativação de leucócitos mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento 3. Anormalidades nas funções celulares como sinalização do receptor de hormônio, bloqueio do receptor de neurotransmissores 184.000
Tipo III: Mediada por imunocomplexo	Imunocomplexos de antígenos circulantes e anticorpos IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento
Tipo IV: Mediada por células T	1. Células T CD4+ (T _H 1 e T _H 17) 2. CTLs CD8+	1. Inflamação mediada por citocinas 2. Morte direta da célula-alvo, inflamação mediada por citocinas

Fonte: adaptado de Abbas et al.²

Tabela 4 - Os efeitos sistêmicos dos produtos da degranulação celular

Agente	Efeito
Histamina	Na pele causa urticária. Na corrente sanguínea, quanto mais altos seus níveis, maiores os efeitos multissistêmicos, sem necessariamente causar urticária. Ação em receptores H1 e H2 por altos níveis de histamina provoca aumento da permeabilidade vascular, vasoespasmos coronariano, diminuição da pressão diastólica com aumento de pressão de pulso. ^{17,18} A ação isolada em receptores H1 causa também desde broncoespasmo até parada respiratória. ¹⁷
Triptase	Ativa vias do sistema complemento (consumo de C3 e C4), vias da coagulação (consumo de fatores V, VIII, e fibrinogênio) e a via do sistema cinin-caliceína. ^{17,19} Repercussões clínicas dessas vias incluem hipotensão, angioedema, coagulação e lise de coágulos, sendo estes responsáveis por CIVD em casos de anafilaxia grave. ^{19,20}
Fator de ativação plaquetária	Diminui o fluxo sanguíneo coronariano, tem efeito inotrópico negativo, retarda a condução atrio-ventricular. ²¹
Heparina	Modula a atividade da triptase, tem atividade anticoagulante, inibe a plasmína e caliceína. Seu efeito limita a gravidade da anafilaxia. ^{17,19}
Quinase	Facilita a conversão de angiotensina I em angiotensina II. Também limita a gravidade da anafilaxia. ^{17,19}

DIAGNÓSTICO

O paciente que se submete ao ato anestésico é exposto a múltiplos agentes alergênicos. Aqueles que possuem hipersensibilidade a algum desses fatores podem desencadeá-la durante procedimentos anestésico-cirúrgicos. O diagnóstico da hipersensibilidade é feito, inicialmente, pela presunção dos sinais e sintomas dos pacientes anestesiados. Sua confirmação etiológica pode ser feita por testes laboratoriais ou cutâneos, visto que os pacientes estão sob influência de múltiplos fatores.^{22,23}

Os sinais e sintomas comumente iniciam segundos a minutos após o contato com o alérgeno e manifestam-se com taquicardia, bradicardia, outras arritmias, hipotensão, falência cardíaca, eritema, edema, rubor, broncoespasmo, elevação ou queda súbita da ETCO₂, aumento de pressão inspiratória e choque.^{22,23} Devido à variabilidade dos sinais e sintomas, o diagnóstico pode tornar-se de difícil.²⁴ No paciente sob anestesia geral, perdem-se alguns parâmetros para avaliação tais como alterações de consciência, prurido e distúrbios gastrintestinais. Outro fator limitante no diagnóstico é o encobrimento do paciente por campos cirúrgicos, que devem ser prontamente retirados se houver a necessidade de um exame clínico mais detalhado.²³

Na suspeita de reações anafiláticas devem ser realizados diagnósticos diferenciais, uma vez que alterações cardiovasculares podem ser resultantes de IAM, choque, reação vagal, tamponamento cardíaco, enquanto que sinais respiratórios podem estar relacionados a asma, pneumotórax, embolia e hipertermia maligna.

Testes laboratoriais

Os testes laboratoriais podem auxiliar na confirmação etiológica das reações de hipersensibilidade. As pesquisas laboratoriais são, basicamente, focadas na detecção sérica de histamina, triptase e IgE.

A histamina é liberada pelos mastócitos e basófilos nas reações de hipersensibilidade. Sua meia-vida é de, aproximadamente, 15 a 20 minutos e especula-se que as reações mais vigorosas estendam essa meia-vida para até 2h, provavelmente devido à saturação das enzimas que a degradam.²²

A triptase é uma pré-enzima presente nos mastócitos e é liberada nas reações de hipersensibilidade, Sua concentração plasmática mantém-se de 2 a 24h. Por ser menos fugaz que a histamina, tem mais valor clínico nas pesquisas de anafilaxia. Uma peculiaridade da triptase é que sua liberação é mais frequente nas reações anafiláticas mediadas por IgE.²²

A pesquisa de IgEs específicas para BNM, diferentemente dos outros testes, pode identificar a classe do alérgeno causador da reação anafilática. O suxametônio apresenta imunoglobulina específica identificada. Para os demais BNMs utilizam-se aminas quaternárias ou fragmentos das moléculas de opioides. Tais moléculas estão presentes nos BNMs e são as principais suspeitas de causarem reações alérgicas.^{6,7,25} Alguns trabalhos revelam que 90% das anafilaxias aos BNMs originam-se das aminas quaternárias.²⁶

Os testes de IgE devem ser feitos duas a três semanas após as reações de hipersensibilidade. Essa espera se justifica pelo consumo de imunoglobulinas e o tempo necessário para repô-las.²³

Fatores limitantes para a realização do teste são a sua disponibilidade limitada e não especificidade a qual BNM de amina quaternária o paciente é sensível, o que pode limitar o uso de vários BNMs se o teste de IgE for positivo. O resultado negativo não exclui a alergia ao bloqueador, ou seja, é o valor preditivo positivo que interessa no teste.^{22,23,27}

Teste cutâneo

O teste é realizado colocando-se os agentes alérgicos em contato com a epiderme do paciente, comumente no antebraço ou dorso, para observar as possíveis reações de hipersensibilidade. A avaliação é realizada medindo-se o diâmetro das pápulas formadas em comparação com os grupos controles (negativo: injeção salina; positivo: histamina).^{22,28}

Existem dois tipos de teste: o teste cutâneo (SPT) e o teste intradérmico (DTs). Seu uso é controverso na literatura devido a variações nas concentrações das drogas e do estímulo à degranulação dos mastócitos pelo atracúrio e rocuroônio o que, por si só, poderia levar a uma clínica exuberante e risco de morte para o paciente. É recorrente a existência de falso-positivos.^{29,30} Seu uso é de mais valia para confirmação etiológica após reações anafiláticas.³⁰

TRATAMENTO

Após o diagnóstico, devem-se tomar medidas imediatas para tratar o quadro anafilático. Todos os estudos demonstraram que quanto mais rápido o diagnóstico e tratamento, mais baixos são os índices de morbimortalidade.³¹

As medidas que devem ser tomadas, são^{24,32}:

1. remoção da causa suspeita;
2. solicitar ajuda;
3. oxigênio a 100%;
4. adrenalina;
5. posicionamento adequado;
6. reposição volêmica;
7. abreviação do ato cirúrgico.

O manejo da anafilaxia engloba o controle das vias aéreas, da ventilação e da dinâmica circulatória.³¹

A adrenalina é a droga de eleição para o tratamento da anafilaxia. Sua ação interfere na fisiopatologia da reação, por inibir a liberação de mediadores pelos mastócitos e basófilos, melhorar o edema das vias aéreas, promover broncodilatação (receptores β_2 adrenérgicos) e tratar os distúrbios circulatórios pela vasoconstrição (receptores α_1 adrenérgicos na musculatura lisa vascular periférica) e estimulação cardíaca (receptores β_1 miocárdicos).^{31,34} Nas reações de menos intensidade clínica, tipo I de Ringe Messner (Tabela 3), seu uso não se faz necessário; nas do tipo II, algumas vezes é indicada em doses de 10-20

mcg. Reações do tipo III têm indicações formais para o uso da adrenalina, nas doses de 100-200 mcg em *bolus*, seguidas de infusões de 0,05-0,1 mcg/kg/min se o tratamento inicial não for efetivo. Em casos de colapso cardiovascular, as doses de 1 a 3 mg devem ser administradas de 3/3min.^{22,32}

Não existe contraindicação absoluta para a adrenalina, entretanto, seu uso deve ser feito com cautela, pelos efeitos colaterais associados, como: arritmias, síndromes coronarianas e vasoespasmos. Sua infusão intravenosa deve ser feita lentamente para minimizar tais efeitos.^{22,31}

Broncoespasmo não responsivo à adrenalina pode ocorrer. Seu tratamento é feito com β_2 inalatórios como o salbutamol ou albuterol. Em casos extremos, em que não há resposta inalatória, o uso de salbutamol venoso é indicado com dose inicial de 100-200 mcg, seguido de infusões de 5 a 25 mcg/min para manutenção.

Reposição volêmica

A perda de volume para o terceiro espaço é significativa, pode chegar a mais de 35% da volemia do paciente em poucos minutos. É necessária infusão de 1.000 a 2.000 mL de cristaloides nos primeiros minutos para tentativa de reversão do choque.^{24,31} Nas situações não responsivas a cristaloides, os coloides são uma opção controversa devido ao potencial alérgico das moléculas de hidroxietilamido e gelatinas.²²

Glicocorticoides

Seu uso é uniforme na literatura. Agem no organismo 4 a 6h após sua infusão, modulam reações inflamatórias e, teoricamente, previnem um pico tardio da reação anafilática.^{22,35} Porém, estudos controlados não conseguiram verificar relação de causa e efeito com a administração dessas medicações.³⁵ Seu uso é comprovadamente eficaz nas reações anafiláticas com broncoespasmo, diminuindo as reações inflamatórias desencadeadas no pulmão.²²

Anti-histamínicos

Apesar de comum na prática clínica, o uso de drogas anti-H1 e H2 na reação anafilática é contra-

ditório. Trabalhos randomizados não trouxeram evidências concretas que justificassem o uso dessas medicações para tratamento da anafilaxia.^{31,35} O uso de drogas do tipo anti-H1 (prometazina, difenidramina) é apenas indicado para tratamento como adjuvante da adrenalina nos casos de prurido e urticária.³¹ Deve-se salientar que ela não é capaz de impedir a liberação de mediadores pelos mastócitos ou basófilos, assim como não é capaz de diminuir edema das vias aéreas nem tratar a hipotensão ou choque.³¹

Situações especiais

O glucagon tem seu uso indicado nos pacientes betabloqueados resistentes ao tratamento com adrenalina. Seu efeito inotrópico positivo se dá pela ativação do AMPc, não interferindo nos β -receptores previamente bloqueados. Sua dose de 1 a 5 mg em *bolus* no adulto pode ser seguida por infusões contínuas de 1 a 15 mcg/min.³¹

A vasopressina é outra droga que pode ser utilizada nos pacientes com choque refratário ou em pacientes betabloqueados. Sua ação sobre o seu receptor V1 gera vasoconstrição periférica intensa, assim como estudos sugerem que ela interfere na diminuição da produção de óxido nítrico, forma reativa de oxigênio responsável por vasodilatação e resistência aos vasopressores.³¹

Vasoplegia refratária pode ocorrer, por vezes, nas reações anafiláticas. O azul de metileno pode ser usado para o tratamento dessa situação, porém as doses são incertas; *bolus* de 1 a 2 mg/kg sugerem ser suficientes. Novos estudos devem ser realizados para esclarecer a ação e manipulação desse fármaco.^{22,31,33}

Sugammadex

O sugammadex pode ser utilizado para reversão do bloqueio neuromuscular do rocurônio e vecurônio. Sua ação se dá pelo envolvimento da molécula do BNM na reação de 1:1, tornando esse complexo hidrofílico e aumentando sua depuração plasmática e eliminação renal. Devido a esse envolvimento das moléculas de rocurônio, foi aventado seu uso com o objetivo de atenuar as reações anafiláticas. O complexo sugammadex-BNM impediria o contato com os mastócitos e diminuiria a reação anafilática. Entretanto, estudos com este fim são inconclusivos.²⁸ Nos

casos relatados de pacientes em anafilaxia por rocurônio tratados com sugammadex foram utilizadas doses maiores do que aquelas usadas para a reversão do bloqueio neuromuscular.³⁶

O sugammadex demonstrou capacidade intrínseca de causar anafilaxia, sendo a molécula de ciclodextrina, presente em diversos alimentos, o provável responsável pela reação imunológica cruzada

REFERÊNCIAS

1. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R. Clinical anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Workers Kluger; 2013. p.287-303.
2. Abbas AK, Andrew HL, Shiv P. Cellular and molecular immunology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p.399:435.
3. Barbosa FT, Cunha RM. Caso de anafilaxia induzida por rocurônio tratado com o auxílio de sugammadex. Rev Bras Anestesiologia. 2012;62(4):540-2.
4. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. Anesthesiology. 2003;99:536-45.
5. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. J Invest Allergol Clin Immunol. 2008;18:350-6.
6. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, Lundberg M. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Apr;49(4):437-44.
7. Johansson SGO, Florvaag E, Öman H, Poulsen LK, Mertes PM, Harper NJN, et al. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. Allergy. 2010;65:498-502.
8. Harboe T, Johansson SGO, Florvaag E, Öman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. Allergy. 2007;62:1445-50. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01554.x
9. Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ. Anaphylaxis is more common with Rocuronium and Succinylcholine than with Atracurium. Anesthesiology. 2015 Jan;122(1):39-45. doi: 10.1097/ALN.0000000000000512.
10. Sadleir PH, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. Br J Anaesth. 2013;110:981-7.
11. Saager L, Turan A, Egan C, Mascha EJ, Kurz A, Bauer M, Besson H, Sessler DI, Hesler BD. Incidence of intraoperative hypersensitivity reactions: a registry analysis: a registry analysis. Anesthesiology. 2015 Mar;122(3):551-9. doi:10.1097/ALN.0000000000000529.
12. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second Na-

- tional Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb; 117(2):391-7.
13. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Sep; 110(3):341-8.
 14. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977; 1:466-9.
 15. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology*. 2009 Nov; 111(5):1141-50. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181bbd443.
 16. Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, Traystman R, Kaplan AP, Gralnick H, et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1980 Nov; 66(5):1072-80. doi: 10.1172/JCI109936
 17. Kaliner M, Sigler R, Summers R, Shelhamer JH. Effects of infused histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 histamine receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1981 Nov; 68(5):365-71.
 18. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, editors. *Middleton's allergy: Principles and practice*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2009. p.1027.
 19. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp*. 2004; 257:116.
 20. Marone G, Bova M, Detoraki A, Onorati AM, Rossi FW, Spadaro G. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004; 257:133-49.
 21. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis- an updated practice parameter. *Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar; 115(3 Suppl 2):S483-523.
 22. Arnold JJ, Williams PM. Anaphylaxis: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2011; 84: 1111-8.
 23. Almeida MCS. O uso de bloqueadores neuromusculares no Brasil. *Rev Bras Anesthesiol*. 2004; 54(6):850-64.
 24. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy*. 2007; 62: 471-87. doi: 10.1111/j .1398-9995.2007.01347.x
 25. Laroche D, Chollet-Martin S, Léturgie P, Malzac L, Vergnaud MC, Neukirch C, Venemalm L, Guéant JL, Roland PN. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin e sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*. 2011; 114:91-7.
 26. Clarke RC, Sadleir PHM, Platt PR. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model. *Anaesthesia*. 2012; 67:266-73. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06995.x
 27. Savic L, Wood PM, Savic S. Anaphylaxis associated with general anaesthesia: Challenges and recent advances. *Trends Anaesth Crit Care*. 2012; 2(6):258-63.
 28. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep; 126(3):477-80. e1-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
 29. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(6):442-53.
 30. Simons FER, Arduso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011 Feb; 4(2):13-37. doi: 10.1097/WOX.0b013e318211496c.
 31. Dhami S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilò MB, et al. A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*. 2014; 69:168-75.
 32. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene Blue for Distributive Shock: A Potential New Use of an Old Antidote. *J Med Toxicol*. 2013 Sep; 9(3):242-9. doi: 10.1007/s13181-013-0298-7.
 33. Barthel F, Stojeba N, Lyons G, Biermann C, Diemunsch P. Sugammadex in rocuronium anaphylaxis: dose matters. *Br J Anaesth*. 2012 Oct; 109(4):646-7. doi: 10.1093/bja/aes332.
 34. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014; 69:1251-7. doi: 10.1111/anae.12736
 35. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul; 106(1 Pt 1):65-71.
 36. Kroigaard M1, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Jul; 51(6):655-70.