

Anafilaxia e anestesiologia – uma abordagem prática

Anaphylaxis and anesthesiology – practical approach

Rafael Penna Paula César¹, Tiago Henrique Guimarães Pereira², Vinicius Caldeira Quintão³, Luis Gustavo Torres dos Santos¹.

DOI: 10.5935/2238-3182.20170038

RESUMO

¹ Médico Anestesiologista da Santa Casa de Belo Horizonte;
² Médico Residente em Anestesiologia do 2º ano da Santa Casa de Belo Horizonte;
³ Médico Anestesiologista Instrutor do CET - Santa Casa de Belo Horizonte

Anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistêmica ou generalizada, do tipo imediata, ameaçadora a vida, cujo mecanismo é imunológico mediado por IgE após sensibilização prévia do paciente acometido. As reações anafilactóides se referem àquelas não mediadas por IgE, porém este termo está em desuso já que não há diferença no tratamento. Na prática, anafilaxia é caracterizada por um colapso cardiopulmonar de início rápido e grande potencial de mortalidade após exposição a um antígeno. O reconhecimento precoce é fundamental já que a pronta administração de adrenalina está diretamente relacionada ao desfecho positivo desse quadro. Esta revisão busca elucidar a anafilaxia e criar um fluxograma prático para o reconhecimento e tratamento precoce de anafilaxia.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a generalized or systemic hypersensitivity reaction, life-threatening, mainly mediated by immunoglobulin E (IgE) antibodies after previous sensitization of the affected patient. Anaphylactoid reaction refers to those not IgE mediated, but this term is out of data since there is no difference in treatment. In practice, anaphylaxis is characterized by a cardiopulmonary collapse of rapid onset with high mortality potential following exposure to an antigen. Early recognition is essential since prompt administration of epinephrine is directly related to the positive outcome of this condition. This review seeks to elucidate anaphylaxis and to create a practical flowchart for the recognition and early treatment of this condition.

INTRODUÇÃO

As reações de hipersensibilidade estão cada vez mais presentes em nossa população. Assim, saber lidar com suas implicações e principalmente seu tratamento é de extrema importância para qualquer médico assistente¹. Os quadros de anafilaxia apesar de raros na prática clínica diária, com incidência oscilando entre 1 para cada 5000 a 10000 anestésias, guardam em si um aumento importante na morbimortalidade ao paciente acometido^{1,2}. Reconhecer os sinais e sintomas dessa síndrome interfere diretamente no prognóstico do doente, entretanto essa tarefa se torna difícil no paciente anestesiado^{3,4}. O anestesiológico tem papel fundamental nessa condição, pois lida diretamente com o paciente cirúrgico, que se expõe a uma quantidade importante de antígenos exógenos em curto espaço de tempo. Esta exposição não só propicia o surgimento de determinadas reações de hipersensibilidade, como também dificulta o diagnóstico do agente causal^{2,3}.

FISIOPATOLOGIA

Anafilaxia é caracterizada como uma reação de hipersensibilidade generalizada do tipo imediata (vide tabela 1) ameaçadora à vida, cujo mecanismo é imunológico, mediado por IgE, após sensibilização prévia^{2,4,5}. Quaisquer outras reações que não sejam mediadas por IgE são caracterizadas como não imunológicas (ou não-IgE) denominadas de anafilactóides, termo esse em desuso na atualidade. Essa distinção exposta anteriormente é puramente teórica já que clinicamente essas reações são indistinguíveis, inclusive sem alterações no que norteia o tratamento^{2,6}.

Tabela 1 – Classificação das doenças imunológicas

Classificação das Doenças Imunológicas		
Tipo de hipersensibilidade	Mecanismos imunopatológicos	Mecanismos de lesão tecidual e de doença
Hipersensibilidade imediata: Tipo 1	Anticorpo IgE	Mastócitos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos e citocinas)
Mediada por anticorpo: Tipo 2	Anticorpos IgM e IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados por complemento e receptores FC*
Mediada por complexos imunes	Complexos imunes de antígenos circulantes e IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados por complemento e receptores FC*
Mediada pelas células T: Tipo 4	Células T CD4 e CD8	Ativação de macrófagos e liberação de citocinas
		*Receptores FC: se ligam a porção FC das imunoglobulinas Adaptado de Abbas. 6ª ed

A fisiopatologia de todas essas reações possuem em comum a liberação de mediadores inflamatórios com propriedades vasoativas, que atuam principalmente no endotélio vascular e árvore traqueobrônquica^{1,2,7,8}. Reações imediatas (tipo 1) geralmente ocorrem entre 5 a 30 minutos da exposição de um antígeno em um paciente previamente sensibilizado com a ativação das imunoglobulinas IgE que promovem a degranulação principalmente de mastócitos e

basófilos liberando histamina, prostaglandinas e citocinas^{1,2,8,9}. Tais substâncias atuam promovendo um aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e irritabilidade das vias aéreas o que pode resultar em um colapso cardiopulmonar^{1,2,8,10,11}. Afecções cutâneas como urticárias, eritemas e angioedemas também possuem esse mesmo mecanismo fisiopatológico. Já as reações não-IgE deflagram seu quadro clínico a partir da degranulação direta dos mastócitos e basófilos ou via sistema do complemento^{2,7}.

FATORES DE RISCO

Qualquer tipo de substância em contato com o paciente possui o potencial para desencadear processos alérgicos, todavia existem aquelas com maior predisposição^{1,2}. No intraoperatório os fármacos bloqueadores neuromusculares (BNM), estatisticamente, lideram como os mais comuns, seguidos pelos antibióticos (especialmente os betalactâmicos) e a alergia ao látex^{1,2,12,13}. Dentre os BNM, Rocurônio e a Succinilcolina são os mais implicados na gênese dessas reações sem consenso na literatura sobre qual desses dois seria o mais frequente^{2,12}. A alergia ao látex encontra-se em ascensão na população atual e deve sempre entrar no diagnóstico diferencial de quaisquer casos de anafilaxia, principalmente naqueles pacientes pertencentes ao grupo de risco (profissionais da área da saúde, portadores de espinha bífida, pacientes submetidos à cateterização vascular de demora)^{13,14}.

DIAGNÓSTICO

O quadro clínico é bastante variado e o diagnóstico é por muitas vezes atrasado interferindo diretamente no prognóstico do paciente, principalmente quando se trata de paciente em anestesia geral^{1,2,9}. Reações de hipersensibilidade podem se restringir ao acometimento de mucosas e pele nos casos mais leves, todavia pode evoluir rapidamente para colapso cardiopulmonar e conseqüentemente parada cardiorrespiratória (PCR)^{8,9,10}. Existem diversas classificações clínicas para o quadro de anafilaxia. Classificar a gravidade da reação é importante para nortear o tratamento e todo o arsenal terapêutico que deve ser utilizado^{1,2,9}. Apresentamos abaixo uma classificação simples e de fácil entendimento.

Tabela 2 – Gravidade das reações de hipersensibilidade

Gravidade das Reações de Hipersensibilidade		
Gravidade	Local de Acometimento	Sinais e Sintomas
Grau 1	Pele e mucosas generalizadas	Eritema / Andioedema
Grau 2	Manifestações em múltiplos órgãos	Mucocutâneos / Broncoespasmo / Hipotensão
Grau 3	Múltiplos órgãos com risco de vida	Colapso cardiovascular / Arritmia / Broncoespasmo
Grau 4	Parada cardíaca	Parada cardíaca
		Adaptado de Ring e Messmer ¹¹

O diagnóstico é clínico e o plano terapêutico deve ser traçado a partir da análise da gravidade do mesmo. Entretanto, o paciente anestesiado apresenta certas particularidades que devem ser ressaltadas. Condições como hipotensão arterial e bradicardia, por exemplo, podem ocorrer devido aos fármacos corriqueiramente utilizados em anestesiologia¹. Propofol, fentanil e atracúrio são bons exemplos de fármacos com essa capacidade. Além disso, esse último possui ainda a capacidade de liberação de histamina, que além de promover alterações cutâneas pode desencadear quadros de hipotensão arterial¹². Por isso é importante a vigilância contínua do anestesiolista, de suspeitar (principalmente em caso de anestesia geral) de valores pressóricos inexplicavelmente baixos, além de sempre se atentar à pressão de pico de vias aéreas logo na indução, para servir como valor comparativo no decorrer do procedimento^{1,2,11}. Outro fato importante são as possíveis alterações mucocutâneas disseminadas no paciente. Estas muitas vezes passam despercebidas devido aos campos cirúrgicos sobre ele. Em algumas situações, as reações cutâneas são os primeiros ou únicos sinais de uma reação alérgica^{2,5,11}.

Apesar do diagnóstico ser eminentemente clínico, existem maneiras de comprovar laboratorialmente a existência de reação alérgica. A dosagem de triptase pode ser realizada, sendo necessárias duas dosagens, em intervalos de 24 horas, sendo a primeira amostra colhida invariavelmente em até 60 minutos do início da reação. Mesmo sendo válida sua utilização, tem pouca utilidade no quadro agudo e seus níveis baixos não descartam a ocorrência de uma reação alérgica. Outros testes como dosagem de IgE específicas e testes cutâneos possuem utilidade em um segundo momento, quando se procura a identificação do antígeno causal da reação, geralmente missão a cargo do médico alergologista^{1,11,12}.

MANUSEIO IMEDIATO

Identificada uma potencial reação alérgica, deve-se ter em mente que o tratamento não deve ser postergado de maneira alguma, principalmente nos casos graves nos quais o uso de epinefrina é essencial. O tratamento deve ser integral, multiprofissional, cabendo ao anestesiolista a tarefa de liderar as ações^{1,2}.

A equipe cirúrgica deve ser informada assim que o fato for suspeitado ou diagnosticado. O processo de identificação de potenciais fatores causais deve ser iniciado juntamente com as medidas de suporte e tratamento. Ofertar oxigênio a 100% deve ser uma prerrogativa a ser seguida em todos os pacientes, além da manutenção da perviedade das vias aéreas, podendo

ser necessário a realização da intubação orotraqueal. Medicamentos, hemoderivados, soluções não salinas (colóides, gelatinas, etc.), devem ser descontinuados, pois podem ser os potenciais gatilhos da reação, mantendo o paciente apenas com solução salina fisiológica e halogenados para manutenção de anestesia geral^{1,2,10,11}. Nos casos de anafilaxia grau 1 e 2 (tabela 2) deve ser administrado *bolus* intravenoso de epinefrina de 5-10 mcg para adultos e 1-5 mcg/kg para crianças¹⁷. Em vigência de um choque anafilático, rapidamente ocorrerá a deterioração da estabilidade hemodinâmica, portanto, expansão volêmica deve ser precoce e vigorosa, iniciando-se com 25-50 ml/kg e *bolus* adicional de 25-50 ml/kg se persistência de hipotensão^{2,8,10}. Não há consenso na literatura entre cristalóides ou colóides como solução ideal. Salvo as contraindicações de cada um, qualquer uma dessas é admissível como expansor volêmico nessa situação. Juntamente a expansão volêmica deve ser administrada epinefrina, fármaco de vital importância, que comprovadamente melhora prognóstico e altera desfechos. Inicialmente, doses em *bolus* de 1-3 mcg/kg podem ser utilizados, tanto na população adulta como pediátrica para manutenção da estabilidade hemodinâmica, podendo ser repetidos de 2 em 2 minutos^{1,2,11}. Em casos refratários aos *bolus*, pode-se iniciar em infusão contínua na dose inicial de 0.05 mcg/kg/min com ajuste da dose pela resposta do paciente. O objetivo inicial é manter uma pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg. Pacientes que evoluem para PCR devem ser tratados conforme protocolos próprios de suporte avançado de vida^{1,2,8,11}.

A importância da epinefrina como droga principal nas situações de choque anafilático é elucidada ao se analisarem o mecanismo de ação do fármaco e o quadro clínico do paciente em questão. Suas ações sobre os receptores alfa 1 e beta 1 promovem o aumento da resistência vascular periférica que, aliado ao cronotropismo e inotropismo positivos, auxiliam na restauração da perfusão tissular. Além disso, possui ações sobre os receptores beta 2 que auxilia no tratamento do broncoespasmo, aprimorando a ventilação e a troca gasosa. Vale ressaltar que no tratamento do broncoespasmo há indicação formal do uso de broncodilatadores (nas doses usuais), mesmo que já se esteja utilizando a epinefrina^{1,2,8,10,11}.

Existem ainda algumas condições que particularmente adicionam maior gravidade aos pacientes acometidos com choque anafilático. Aqueles em uso prévio de inibidores da enzima de conversão de angiotensina, com anestesia espinal ou em uso de betabloqueadores apresentam quadros de hipotensão mais intensos^{1,5}. Além disso, os usuários de betabloqueadores podem apresentar certa resistência ao uso da epinefrina devido a sua ocupação sobre os receptores adrenérgicos. Nessa situação pode-se iniciar o

uso de glucagon nas doses de 1-2 mg EV em *bolus*, e se necessário o início de infusão contínua nas doses iniciais de 5-15 mcg/min com ajuste pela resposta⁵. Fármacos como vasopressina e noradrenalina podem ser utilizados nos casos refratários, sempre em associação com a epinefrina².

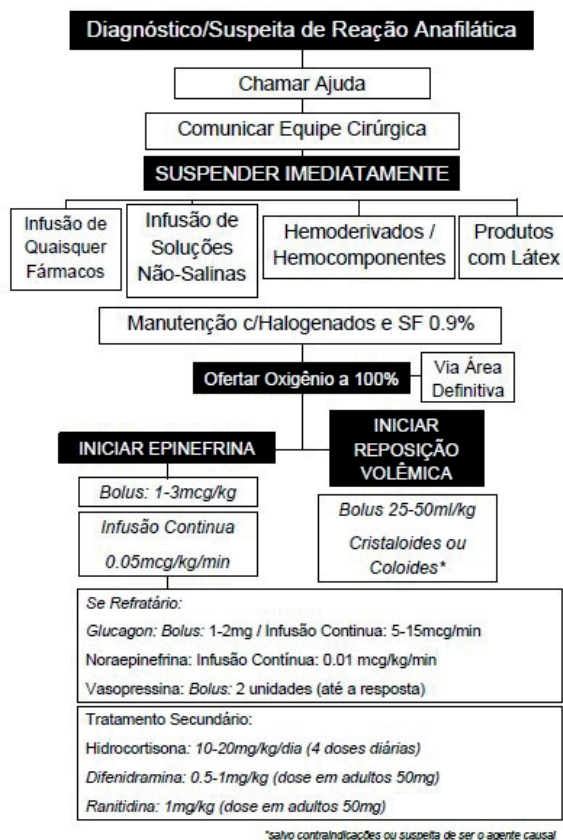
MANUSEIO APÓS A CRISE

Todos os esforços devem ser realizados com o intuito de promover a estabilidade hemodinâmica e a correta oxigenação do paciente. Deve-se providenciar o transporte, assim que possível, para a unidade de terapia intensiva (UTI), com estadia mínima de 24 horas, com intuito de observação de possíveis reações alérgicas tardias^{1,11}.

Apesar de pouca comprovação científica, outros fármacos frequentemente são utilizados no arsenal terapêutico dessa reação. Os corticosteroides são utilizados com o intuito teórico de evitar o segundo pico da reação alérgica que, quando ocorre, inicia-se de 12-24 horas do quadro inicial. A dose a ser administrada diverge na literatura atual, todavia, o preconizado pelos estudos mais recentes é uma dose de 10-20 mg/kg/dia de hidrocortisona, dividida em 4 doses diárias. Outra classe de fármacos também muito utilizada são os bloqueadores dos receptores de histamina, tanto de receptores do tipo 1, quanto do tipo 2. Também não há comprovação de sua eficácia e alguns estudos inferem que poderiam até piorar o quadro de hipotensão se administrados em *bolus*. As doses preconizadas são de 0.5-1 mg/kg (dose máxima de 50 mg) de difenidramina e 1 mg/kg (dose máxima de 50 mg) de ranitidina^{1,2,11}.

Nas situações onde o rocurônio é o principal suspeito de causar a reação anafilática alguns artigos expõem relatos de casos demonstrando eficácia na utilização de Sugamadex como “antídoto” para a mesma. O uso é considerado *off label* e a dose a ser utilizada também é desconhecida. Sugere-se a utilização de 16 mg/kg, com incremento de dose a depender da resposta do paciente⁶. Contudo, as divergências na literatura ainda existem, evidenciadas pela discrepância entre os resultados obtidos de testes em laboratório e casos clínicos. Há dúvida se o encapsulamento das moléculas do rocurônio pelo sugamadex impediria mais liberação de mediadores pelos mastócitos e basófilos ou a expressão de outros marcadores de hipersensibilidade (p.ex. CD63). Além disso, pode haver confusão entre qual foi o fator determinante da melhora dos sinais clínicos, se foram conseguidos pela instituição do tratamento preconizado ou pela administração do sugamadex¹⁶.

Figura 1 – Fluxograma em anafilaxia



DISCUSSÃO

Todo paciente acometido por anafilaxia deve ser encaminhado ao médico alergologista para investigação dos prováveis fatores causais. Cabe ao anestesiolista a realização desse encaminhamento, junto a uma lista dos fármacos e substâncias administrados no perioperatório, provável fármaco suspeito e relato das condutas realizadas como tratamento e evolução do quadro. Futuras anestесias devem levar em consideração os resultados dos testes alérgicos e alternativas ao fármaco causal devem ser estabelecidas. Caso não exista alternativa segura para proceder com a anestesia, dessensibilização prévia deve ser realizada para procedimentos eletivos.

CONCLUSÃO

Reconhecer a ocorrência de uma reação anafilática em um paciente anestesiado é tarefa muitas vezes caracterizada como difícil e a sua suspeição sempre deve ser acompanhada de tratamento agressivo. Reposição volêmica vigorosa associada ao uso de epinefrina são os pilares do tratamento e essas medidas não devem ser postergadas. Apesar de raras,

essas reações reservam um prognóstico com elevadas taxas de morbidade. Assim, médicos assistentes devem antecipar as condutas a serem instituídas no caso de anafilaxia. Ações a serem realizadas nesses casos, com o algoritmo de tratamento sempre em mente para ser colocado em prática.

REFERÊNCIAS

1. Berrio Valencia MI. Anafilaxia perioperatória. *Rev. Bras. Anestesiologia*. 2015; 65(4): 292-7.
2. Levy JH. Anaphylaxis, Allergy, and Adverse Drug Reactions: Perioperative Considerations for Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2016; 408: 1-8.
3. Aun MV, Garro LS, Ribeiro MR, Motta AA, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Anafilaxia perioperatória: a experiência brasileira. *Rev. port. imunoalergol*. 2016; 24(2): 99-106.
4. Hanamoto H, Kozu F, Oyamaguchi A, Inoue M, Yokoe C, Niwa H. Anaphylaxis with Delayed Appearance of Skin Manifestations during General Anesthesia: Two Case Reports. *BMC Research*. 2017; 308: 1-5.
5. Nag DS, Samaddar DP, Kant S, Mahanty PR. Choque anafilático refratário perianestésico com cefuroxima em paciente com história de alergia à penicilina recebendo vários medicamentos anti-hipertensivos. *Rev. Bras. Anestesiologia*. 2017; 67(2): 217-20.
6. Barbosa FT; Cunha RM. Caso de anafilaxia induzida por rocurônio tratado com o auxílio de sugamadex. *Rev. Bras. Anestesiologia*. 2012; 62(4): 540-2.
7. Abbas AK. *Imunologia celular e molecular*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 564p. ISBN 9788535222449.
8. Louzada Júnior P, Oliveira FR, Sart W. Anafilaxia e Reações Anafilactóides. In: *Simpósio de Urgências e Emergências Imunológicas; 2003; Ribeirão Preto. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*. 2003: 399-403.
9. Choi E, Kim S. Anaphylactic reaction following reversal of nondepolarizing muscle relaxant during general anesthesia: a case report. *Int Med Case Rep J*. 2017; Aug: 271-4.
10. Chen X, Thong SY, Chong YY, Ng SY. A Review of Perioperative Anaphylaxis at a Singapore Tertiary Hospital. *Singapore Med J*. 2016; 57(3): 126-131.
11. Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T. et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; Oct: 367-75.
12. Souza RL, Ferreira LC, Cunha GV, Valente LA. Bloqueadores neuromusculares e reações alérgicas. *Rev Med Minas Gerais*. 2016; 26 (Supl 1): S39-S46.
13. Allarcon JB, Malito M, Linde H, Brito MEM. Alergia ao látex. *Rev. Bras. Anestesiologia*. 2003; 53(1): 89-96.
14. Machado JA, Cunha RC, Oliveira BH, Silva J. Reação anafilática induzida por látex em paciente submetido à apendicectomia aberta: relato de caso. *Rev. Bras. Anestesiologia*. 2011; 61(3): 363-6.
15. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, Neumar RW, O'Neil BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015; 132(suppl 2):S444-S64.
16. Takazawa T, Mitsuhashi H, Mertes PM. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. *J Anesth*. 2016; 30: 290-7. DOI 10.1007/s00540-015-2105-x.