

# Cisatracúrio – Um relaxante neuromuscular “seguro”?

## *Cisatracurium – A “safe” neuromuscular blocking agent?*

Data de receção / Received in: 6/1/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 29/5/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 51-56

Tânia Gonçalves<sup>1</sup> , Joana Sofia Pita<sup>1</sup> , Nicole Pinto<sup>1</sup> , Cristina Ornelas<sup>2</sup> , Paula Leiria Pinto<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central EPE, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Unidade de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Médio Tejo, EPE, Torres Novas, Portugal

<sup>3</sup> CEDOC, Integrated Pathophysiological Mechanisms Research Group, Nova Medical School, Lisboa, Portugal

### RESUMO

Os agentes anestésicos representam uma causa importante de anafilaxia a fármacos, sendo os relaxantes neuromusculares (RNM) dos principais responsáveis pelos casos de anafilaxia perioperatória. O cisatracúrio é o RNM mais recente, sendo um estereoisómero do atracúrio que se acreditava não ter potencial de libertação de histamina e, conseqüentemente, causar menos reações alérgicas do que os outros RNM. No entanto, têm sido relatados vários casos de reação anafilática grave após administração de cisatracúrio, não existindo, do nosso conhecimento, registo na literatura de nenhum em Portugal. As autoras apresentam dois casos de anafilaxia perioperatória grave (grau 4 na escala de Ring & Messmer) com paragem cardiorrespiratória. Na investigação alergológica foram realizados testes cutâneos, cujos intradérmicos se revelaram positivos para o cisatracúrio (1:100) em ambos os doentes. É importante alertar que este RNM não será tão desprovido de potencial alérgico como previamente pensado e esse facto deve ser considerado na investigação de uma reação alérgica que ocorra durante a indução anestésica.

**Palavras-chave:** Alergia, anafilaxia, anestésicos, cisatracúrio, fármacos, hipersensibilidade, perioperatório, relaxantes neuromusculares.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.078>

## ABSTRACT

Anesthetic agents are an important cause of drug anaphylaxis, with neuromuscular blocking agents (NMBA) being a common cause of intraoperative anaphylaxis. Cisatracurium, a stereoisomer of atracurium, is the most recent NMBA, which was believed to have no histamine-releasing potential, and therefore, cause less allergic reactions than other NMBA. Although there have been several cases of severe anaphylactic reactions to cisatracurium reported worldwide, there are no known published cases in Portugal, to the best of our knowledge. The authors present two cases of severe perioperative anaphylaxis (grade 4 according to Ring & Messmer Classification) with cardiorespiratory arrest. In the allergological work-up, a positive intradermal skin test for cisatracurium (1: 100) was found in both patients. It is important to emphasize that this NMBA is not exempt of allergenic potential as previously thought. Thus, it should be taken into account when assessing an allergic reaction that occurred during anesthetic induction.

**Keywords:** Allergy, anaphylaxis, anesthetic agents, cisatracurium, drugs, hypersensitivity, perioperative, neuromuscular blocking agents.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## INTRODUÇÃO

Os agentes anestésicos representam uma causa importante de anafilaxia a fármacos, sendo os relaxantes neuromusculares (RNM) dos principais responsáveis pelos casos de anafilaxia perioperatória<sup>(1)</sup>. O diagnóstico pode ser desafiante, dado o número elevado de fármacos administrados simultaneamente. Diversos estudos apontam que, dos RNM, os agentes indutores de anafilaxia mais comuns são a succinilcolina, o rocurónio e o atracúrio<sup>(2,3)</sup>. Um estudo realizado em França classifica como RNM de alto risco a succinilcolina, o rocurónio e o alcurónio, de médio risco o pancurónio e o vecurónio e de baixo risco o atracúrio e o cisatracúrio<sup>(4)</sup>. O cisatracúrio é o RNM mais recente, sendo um estereoisómero do atracúrio que se acreditava não ter potencial de libertação de histamina e, consequentemente, causar menos reações de hipersensibilidade do que os outros RNM<sup>(2)</sup>. No entanto, foram publicados recentemente alguns casos de reação anafilática após a administração de cisatracúrio<sup>(5)</sup>. Na Austrália foi realizado um estudo re-

trospectivo de alergia aos RNM durante um período de dez anos e não foi confirmado nenhum caso de alergia ao cisatracúrio<sup>(6)</sup>. Em Portugal não existem relatos conhecidos de reações de hipersensibilidade (HS) ao cisatracúrio. Foi realizado um estudo sobre os agentes causais de anafilaxia a fármacos em serviços de imunoalergologia em Portugal durante um período de quatro anos, que incluiu 313 doentes, não tendo sido reportado nenhum caso de HS ao cisatracúrio<sup>(7)</sup>. Num outro estudo retrospectivo realizado em Portugal em doentes com suspeita de reações alérgicas/de hipersensibilidade perioperatórias durante um período de dez anos, constatou-se também que não foi confirmado nenhum caso de HS ao cisatracúrio<sup>(8)</sup>.

A anafilaxia perioperatória é um fenómeno raro e imprevisível, mas potencialmente fatal se não diagnosticada e tratada rapidamente. A investigação destes casos é essencial para a identificação do fármaco responsável, de forma a evitar nova exposição e encontrar alternativas terapêuticas seguras.

As autoras apresentam dois casos de anafilaxia com sensibilização confirmada ao cisatracúrio em Portugal.

**CASO I**

Doente do sexo masculino, 50 anos, proposto para herniorrafia, referenciado a consulta de Imunoalergologia por antecedentes de dois episódios não investigados de reação HS perioperatória, com anafilaxia grave e necessidade de reanimação cardiopulmonar. Aos 26 anos, em contexto de hérnia discal, foi submetido a intervenção cirúrgica e, durante a fase de indução anestésica, iniciou sensação de mal-estar geral, tonturas e má perfusão periférica com evolução para paragem cardiopulmonar com necessidade de reanimação. Não foi colhida triptase nem realizada investigação diagnóstica pós-reação, tendo sido informado que seria alérgico a corticosteroides e

desde essa altura ficou em evicção dos mesmos. Cerca de 15 anos depois, foi submetido novamente a cirurgia ortopédica, tendo iniciado quadro semelhante durante a fase de indução anestésica, também com necessidade de reanimação. Não são conhecidos os fármacos administrados nessas duas intervenções e, à semelhança da primeira reação, não foi efetuada qualquer investigação. Em 2019 foi submetido a mais duas cirurgias, uma sob anestesia geral e outra sob anestesia local, sem intercorrências. No âmbito da investigação alérgica realizou testes cutâneos com corticosteroides, que se revelaram negativos. Posteriormente, foi realizada prova de provocação oral com prednisolona que foi negativa, fármaco que o doente tolerou posteriormente. Pela história de inter-

**Tabela 1.** Testes cutâneos e IgE específica realizados no âmbito da investigação alérgica

	Testes cutâneos <i>prick</i> positivos	Testes ID positivos	Testes cutâneos ( <i>prick</i> e ID) negativos	Triptase basal	IgE específicas positivas	IgE específicas negativas
<b>Caso 1</b>	–	Cisatracúrio 2mg/ml (1:100)	Rocurónio ( <i>prick</i> 10mg/ml e ID 0,05mg/ml) Atracúrio ( <i>prick</i> 1mg/ml e ID 0,01mg/ml) Metilprednisolona ( <i>prick</i> 40mg/ml e ID 4mg/ml) Dexametasona ( <i>prick</i> 4mg/ml e ID 0,4mg/ml) Hidrocortisona ( <i>prick</i> 100mg/ml e ID 10mg/ml) Látex	–	–	–
<b>Caso 2</b>	Látex	Cisatracúrio 2mg/ml (1:100)	Rocurónio ( <i>prick</i> 10mg/ml e ID 0,05mg/ml) Atracúrio ( <i>prick</i> 1mg/ml e ID 0,01mg/ml) Vecurónio ( <i>prick</i> 4mg/ml e ID 0,04mg/ml) Fentanilo ( <i>prick</i> 0,05mg/ml e ID 0,005mg/ml) Sufentanilo ( <i>prick</i> 0,005mg/ml e ID 0,0005mg/ml) Propofol ( <i>prick</i> 10mg/ml e ID 1mg/ml) Ceftriaxone ( <i>prick</i> 25mg/ml e ID 2,5mg/ml) Clorexidina	4,9 µg/L	<i>Hevea brasiliensis</i> 23,60 kU/L	Clorexidina Peniciloil G Peniciloil V Ampicilina Cefaclor

Legenda: ID – intradérmico

venção cirúrgica recente sob anestesia geral sem intercorrências, foi solicitada a folha anestésica do procedimento, com os seguintes fármacos tolerados: midazolam, propofol, quetamina, fentanilo, ondansetron, paracetamol, cetorolac, cefuroxime, esomeprazol, morfina e clorexidina. O doente referia tolerância a iodopovidona, utilizada em procedimentos anteriores. Procedeu-se à investigação através da realização de testes cutâneos com fármacos potencialmente utilizados nas cirurgias em que houve reação e de que não há registo posterior de tolerância, com positividade para o cisatracúrio 2mg/ml (intradérmico na diluição de 1:100), negativos para rocurónio, atracúrio e látex (Tabela 1). O doente ficou em evicção estrita de cisatracúrio, com indicação escrita dos fármacos alternativos passíveis de ser utilizados em cirurgias posteriores – atracúrio e rocurónio.

## CASO 2

Doente do sexo masculino, 47 anos, proposto para encerramento de fístula vesicocutânea em maio de 2017. A indução anestésica foi realizada com fentanilo, rocurónio, propofol e ceftriaxone. Quarenta minutos após o início da cirurgia iniciou hipotensão, hipoxemia e broncospasmo, tendo sido medicado com adrenalina intramuscular e endovenosa por hipotensão mantida, corticosteroides e anti-histamínicos, com recuperação hemodinâmica em algumas horas, e posteriormente foi internado no serviço de urologia. Analiticamente apresentava uma triptase sérica de 15,4 µg/L, colhida uma hora após o início da reação. A avaliação da triptase basal realizada uma semana depois revelou-se normal. Tratava-se de um doente com antecedentes de traumatismo vertebromedular consequente de acidente de viação aos 19 anos, submetido a múltiplas cirurgias plásticas (>10) por lesões de queimadura dos membros inferiores e úlceras perineais de repetição e cirurgias urológicas para correção de fístula vesicocutânea. Foi submetido a apendicectomia e correção de úlcera perineal em 2011,

cirurgia interrompida por hipotensão, hipoxemia e paragem cardiorrespiratória. Segundo registos do hospital onde foi realizada a cirurgia, terá sido administrado cisatracúrio como RNM. Na consulta de imunoalergologia realizou testes cutâneos com os fármacos que constavam na folha anestésica (Tabela 1), tendo-se observado positividade para o látex (*prick*) e cisatracúrio 2mg/ml (intradérmico positivo para 1:100). Relativamente ao ceftriaxone, após testes cutâneos negativos o doente foi submetido a prova de provocação, que foi negativa, tendo tolerado posteriormente este fármaco. Destacava-se ainda a presença de IgE específica para *Hevea brasiliensis* de 23,60 kU/L (Tabela 1). Quando inquirido, o doente referiu prurido e urticária com a exposição a objetos com látex. Considerou-se então o látex como agente causal na segunda reação. No caso descrito, foram identificados dois potenciais alérgenos como causadores de anafilaxia perioperatória. Confirmou-se reação de hipersensibilidade imediata ao látex e ao cisatracúrio, com indicação escrita dos fármacos alternativos passíveis de ser utilizados em cirurgias posteriores. Relativamente ao rocurónio, cujos resultados dos testes cutâneos foram negativos, foi fornecida ao doente informação escrita para idealmente se optar por outro RNM e, caso haja necessidade de administrar rocurónio, ser contactada a imunoalergologia de forma a estar presente no bloco operatório. O doente teve ainda indicação para ser submetido a intervenções cirúrgicas em ambiente isento de látex, devendo ser o primeiro doente a ser intervencionado no dia agendado.

## DISCUSSÃO

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistémica grave e com risco de vida. É causada pela desgranulação de mastócitos e basófilos, com consequente libertação de mediadores pré-formados, incluindo histamina e triptase. O diagnóstico de reação anafilática habitualmente é clínico, embora o mesmo possa ser su-

portado pelo estudo analítico. Dos testes *in vitro*, destacam-se o doseamento da triptase sérica, o doseamento de IgE específica e o teste de ativação de basófilos (TAB)<sup>(9)</sup>. A triptase é um biomarcador armazenado nos grânulos dos mastócitos quiescentes, sendo libertado na corrente sanguínea em consequência da desgranulação dos mastócitos. A triptase atinge picos séricos em 60 a 90 minutos após o início da anafilaxia, podendo permanecer elevada durante algumas horas<sup>(10)</sup>. O TAB por citometria de fluxo usando os marcadores CD63 e/ou CD203c é considerado um complemento útil aos testes cutâneos (TC) no diagnóstico de anafilaxia a RNM em doentes com história clínica sugestiva<sup>(9,10)</sup>. Segundo um artigo de revisão recente, a sensibilidade e especificidade destes testes para RNM variam entre 38,5% a 92% e 92% a 100%, respetivamente<sup>(11)</sup>. Considera-se ainda uma técnica promissora na avaliação da reatividade cruzada entre RNM<sup>(11)</sup>.

A identificação dos fármacos responsáveis por reações anafiláticas perioperatórias é desafiante, dado o número elevado de fármacos que são administrados simultaneamente num intervalo de tempo relativamente curto.

O diagnóstico retrospectivo pode depender da rápida referenciação para evitar perda de informação clínica importante, sendo que a folha anestésica é um elemento fulcral para a investigação. A rapidez e eficácia do diagnóstico dependem, ainda, dos TC e/ou resultados analíticos. No segundo caso verificou-se um aumento da triptase sérica na altura da reação, o que vai de encontro ao diagnóstico de anafilaxia. Neste caso foi possível confirmar a alergia ao látex através da clínica e resultados dos TC e presença de IgE específica para a *Hevea brasiliensis* aumentada. Os TC com RNM foram positivos para o cisatracúrio em ambos os casos e negativos para os restantes RNM testados. A reatividade cruzada (RC) demonstrada para os RNMs dificulta a escolha de um fármaco alternativo, embora os autores não sejam muito consensuais neste tema<sup>(10)</sup>. Num estudo realizado em França constatou-se que os doentes alérgicos a um RNM apresentam um risco de alergia de

60-70% a outro RNM. O padrão de reatividade cruzada varia entre os doentes e parece ser mais frequente entre os RNM do grupo aminoesteroides (pancurónio, vecurónio e rocurónio) do que entre os derivados benzilisoquinolinas (D-tubocuramina, cisatracúrio, atracúrio, mivacúrio e alcurónio)<sup>(12)</sup>. O cisatracúrio mostrou a mais baixa taxa de reatividade cruzada em doentes alérgicos a outros RNM<sup>(6,12)</sup>.

Acreditava-se que o cisatracúrio não tinha potencial evidente de libertação de histamina, causando menos reações alérgicas do que outros RNM, tendo vindo por isso a ser cada vez mais utilizado<sup>(2)</sup>. No entanto, foram relatados vários casos de reação anafilática grave após administração de cisatracúrio. Na pesquisa bibliográfica não foram encontrados casos descritos em Portugal de alergia ao cisatracúrio, sendo por isso importante alertar que este RNM não será tão desprovido de potencial alérgico como previamente considerado, e perante reação alérgica durante a indução anestésica esse facto deve ser considerado na investigação imunoalergológica.

Recomendações recentes sugerem a utilização de um RNM cujo TC e o TAB sejam negativos<sup>(10)</sup>. Apesar da utilidade e complementaridade do TAB, têm vindo a ser verificadas dificuldades na realização deste método diagnóstico no nosso centro hospitalar, pelo que não foi possível incluí-lo na investigação. Tendo em conta o resultado dos testes cutâneos negativos e sabendo que o cisatracúrio apresenta baixa reatividade cruzada, à partida podem ser utilizados como RNMs alternativos, em ambos os nossos casos, o rocurónio e o atracúrio. Seria, no entanto, prudente adicionar o TAB, assim que disponível, para segurança adicional à sua administração.

Os testes cutâneos no Caso 2 mostraram ainda que, mesmo no caso de alergia confirmada ao látex, a investigação alérgica deve prosseguir e incluir todos os fármacos suspeitos.

É imprescindível que os médicos assistentes referenciem os doentes com antecedentes pessoais de anafilaxia perioperatória para consulta de Imunoalergologia. No pedido de consulta deve constar a informação clínica do

episódio e toda a medicação administrada no período perioperatório, de modo a permitir uma investigação diagnóstica mais eficiente e uma evicção do(s) fármaco(s) implicado(s), bem como a obtenção de alternativas terapêuticas de um modo relativamente rápido e seguro.

## CONCLUSÕES

As autoras apresentam os primeiros casos clínicos de anafilaxia com sensibilização confirmada ao cisatracúrio descritos em Portugal, com restantes RNM negativos. Com estes casos pretendem alertar para o facto de apesar do cisatracúrio ser um RNM considerado “seguro”, deve ser investigado nas anafilaxias perioperatórias.

## Conflito de interesses

As autoras declaram que não existem conflitos de interesses.

## ORCID:

Tânia Gonçalves  0000-0003-2797-8992

Joana Sofia Pita  0000-0001-6577-155X

Nicole Pinto  0000-0002-4985-2058

Cristina Ornelas  0000-0002-2296-9643

Paula Leiria Pinto  0000-0001-9027-8388

## Autora correspondente:

Tânia Gonçalves

Rua Jacinta Marto

Hospital Dona Estefânia

Serviço de Imunoalergologia

1169-045 Lisboa.

E-mail: taniagoncalves88@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Faria E. Anaphylaxis to anesthetic agents. *Rev Port Imunoalergologia*. 2018;26(4):239-54.
2. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Cabrera-Freitag P, de la Borbolla JM, Moncada R, et al. The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: A single-center, prospective, cohort study. *Anesth Analg*. 2015; 121 (1): 117-23. doi: 10.1213/ANE.0000000000000776.
3. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71: 647-58. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03913.x.
4. Mertes PM, Volcheck GW. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: all neuromuscular blocking drugs are not the same. *Anesthesiology*. 2015;122:5-7. doi: 10.1097/ALN.0000000000000516.
5. XiaYao, Jing Wang, Baichen Liu, Xiaoli Rong, Baohua Wang. A case report of anaphylactic shock induced by cisatracurium. *Arch Clin Med Case Rep*. 2019; 3 (5): 285-288. doi: 10.26502/acm-cr.96550093.
6. Sadleir PHM, 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 (6): 981-7. doi: 10.1093/bja/aes506.
7. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al; Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology, Drug Allergy Interest Group. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24 (1): 40-8.
8. Faria E, Sousa N, Geraldes L, Santos A, Chieira C. Peri-operative anaphylaxis in Coimbra: The experience of our drug allergy clinic. *Rev Port Imunoalergologia*. 2008; 16 (1): 73-92.
9. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019; 74 (10): 1872-1884. doi: 10.1111/all.13820.
10. Laguna JJ, Archilla J, Dona I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; Vol. 28 (3): 216-32. doi: 10.18176/jiaci.0236.
11. Ebo DG, Faber M, Elst J, Clerck L, Hagendorens MM, Sabato V. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity during anesthesia: a review of literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 1176-84. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.004.
12. Mertes PM, Aimone-Gastin I, Guéant-Rodriguez RM, Mouton-Favre C, Audibert G, O'Brien J, et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des*. 2008; 14: 2809-25. doi: 10.2174/138161208786369704.