

# Anafilaxia perioperatória em Coimbra: Experiência da consulta de alergia a fármacos

## *Peri-operative anaphylaxis in Coimbra: the experience of our drug allergy clinic*

Rev Port Imunoalergologia 2008; 16 (1): 73-92

Emília Faria<sup>1</sup>, Nuno Sousa<sup>2</sup>, Luísa Geraldes<sup>2</sup>, Alexandra Santos<sup>2</sup>, Celso Chieira<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Assistente Hospitalar de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra / *Specialist, Allergology and Clinical Immunology, Hospitais da Universidade, Coimbra*

<sup>2</sup> Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra / *Resident, Allergology and Clinical Immunology, Hospitais da Universidade, Coimbra*

<sup>3</sup> Chefe de Serviço e Director do Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra / *Head and Director, Allergology and Clinical Immunology Unit, Hospitais da Universidade, Coimbra*

Nota: 1.º Prémio para comunicação oral SPAIC-Schering-Plough 2006

Note: 1st Prize, oral communication, SPAIC-Schering-Plough 2006

### RESUMO

**Introdução:** A incidência de reacções anafilácticas durante o período perioperatório situa-se entre 1:10 000 e 1:20 000. É essencial a investigação no sentido de identificar os factores de risco, o agente responsável e encontrar alternativas. **Objectivos:** Caracterizar os doentes com antecedentes de reacção anafiláctica no perioperatório. **Material e métodos:** Foi efectuado um estudo retrospectivo dos doentes com suspeita de reacções adversas no perioperatório observados na consulta de Alergia a Fármacos, entre 1994 e 2005. O diagnóstico de anafilaxia baseou-se na história clínica, nos testes cutâneos ao látex, relaxantes neuromusculares (RNM), hipnóticos, opióides e antibióticos. Efectuou-se ainda determinação de IgE ao látex nos casos de testes cutâneos positivos. **Resultados:** Foram avaliados 45 doentes (39 mulheres) com antecedentes de reacções adversas no perioperatório. Dezasseis (15 mulheres), com média de idades de 36,3 anos, com anafilaxia (35,6%), e os restantes com reacções adversas não anafilácticas (28,8%) ou mal caracterizadas (35,6%). Relativamente à gravidade da anafilaxia, 50% dos casos apresentavam grau III e 50% grau IV. Os testes cutâ-

neos por picada foram positivos ao látex em 3 doentes e negativos para todos os agentes anestésicos. Os testes cutâneos intradérmicos foram positivos em 10 dos 16 doentes com antecedentes de anafilaxia: dez aos relaxantes neuromusculares (8 ao atracúrio, 4 ao vecurónio, 4 ao suxametónio e 2 ao pancurónio), 1 ao fentanil, 1 ao tiopental e 1 à cefuroxima. Em 3 casos o agente causal não foi identificado. Em 4 doentes foi encontrado pelo menos um RNM alternativo com testes cutâneos negativos, tendo dois doentes sido submetidos posteriormente a anestesia sem reacções adversas. Cinco tinham efectuado duas ou mais anestésias anteriores e 4 referiam reacção adversa em cirurgia anterior. **Conclusões:** À semelhança do encontrado em outras séries, os RNM foram os agentes mais frequentemente envolvidos em quadros de anafilaxia (62,5%), seguidos do látex (18,7%). Oitenta e um por cento dos casos de anafilaxia tiveram testes positivos pelo menos a um dos anestésicos usados ou ao látex. Encontrámos uma elevada frequência de anafilaxia grave, o que poderá ser explicado pela não referência à consulta dos casos com clínica menos grave. Este trabalho realça a necessidade da investigação sistemática dos casos de reacção na anestesia, o que poderá ser conseguido com a criação de uma consulta especializada de Alergoanestesia, já iniciada no nosso Serviço.

**Palavras-chave:** Anestesia, alergia a fármacos, epidemiologia, látex, relaxantes neuromusculares, testes cutâneos.

## ABSTRACT

**Background:** The incidence of peri-operative anaphylactic reactions ranges from 1:10,000 to 1:20,000. It is crucial to identify the risk factors, the trigger agent and to find adequate alternatives. **Aims:** To characterise patients with peri-operative anaphylactic reactions. **Methods:** We performed a retrospective study of patients with suspected adverse peri-operative reactions to anaesthetic drugs, observed in a Drug Allergy Outpatients Clinic from 1994 to 2005. Anaphylaxis was diagnosed based on the clinical history and skin tests to latex, neuromuscular blocking agents (NMBA), hypnotics, opioids and antibiotics. Specific IgE to latex was performed in patients with positive skin-prick-tests. **Results:** We evaluated the clinical charts of 45 patients with adverse peri-operative reactions, 39 of whom were female. Anaphylaxis was diagnosed in 16 patients (35.6%), 15 females, mean age 36.3 years. The remaining patients had non-anaphylactic (28.8%) or not well-characterised reactions (35.6%). In terms of severity, 50% presented grade III and 50% grade IV anaphylaxis. Skin-prick-tests were positive to latex in three patients and negative to all anaesthetic drugs. Intradermal skin tests were positive in 10 out of 16 patients with anaphylactic reactions: 10 to NMBA [atracurium (n = 8), vecuronium (n = 4), suxamethonium (n = 4) and pancuronium (n = 2)], one to fentanyl, one to thiopental and one to cefuroxime. In three cases, the culprit agent was not identified. In four patients, at least one alternative NMBA, with no skin test reactivity, was found. Of these four patients, two underwent further surgical procedures without adverse reactions. Five patients had previously had two or more anaesthetic procedures and four had presented adverse reactions in prior surgeries. **Conclusions:** In our study the most common causes of anaphylaxis were NMBAs (62.5%) and latex (18.7%), in line with that described in the literature. In 81% of patients with anaphylactic reactions, skin tests were positive to at least one anaesthetic drug or to latex. A high incidence of severe anaphylaxis was found, probably because cases with less severe clinical signs were not referred to our clinic. The results emphasise the need for systematic evaluation of anaphylactic reactions during anaesthesia. This can be achieved by the creation of a specialised Allergy-Anaesthesia Clinic, as has been the case in our Department.

**Key-words:** Anaesthesia, drug allergy, epidemiology, latex, neuromuscular blocking agents, skin tests.

## INTRODUÇÃO

**N**a anestesia, a anafilaxia é uma manifestação alérgica rara mas temível, podendo comprometer o equilíbrio hemodinâmico e cardiovascular e complicar ou interditar a intervenção cirúrgica.

A real incidência de anafilaxia no perioperatório em Portugal é desconhecida, pela ausência do registo sistemático destes casos, nomeadamente através do registo de notificação obrigatória nacional; no entanto, é consensual o aumento crescente de casos reportados nos últimos anos. A incidência de anafilaxia varia em diferentes séries. Estima-se que ocorra um caso entre 10 000 a 20 000 procedimentos anestésicos e um em 6500 administrações de relaxantes neuromusculares (RNM)<sup>1-4</sup>. A maioria das publicações refere-se à incidência de anafilaxia em França<sup>5-9</sup>, Austrália<sup>10,11</sup>, Escandinávia<sup>12-14</sup> e Inglaterra<sup>15</sup>. Em França, onde o registo se efectua de forma sistemática desde 1985, calcula-se que ocorra 1 caso de anafilaxia em 13 000 anestesias. Na Austrália 1 em cada 10 000 a 20 000 anestesias e em Espanha 1 em cada 10 000 anestesias<sup>16</sup>. Estima-se que entre 30 a 60% dos casos sejam reacções mediadas por IgE, com uma mortalidade entre 3,5 e 10%<sup>3</sup>. A dificuldade na análise comparativa dos grupos de trabalho prende-se com diferenças no conceito de anafilaxia, revisito recentemente<sup>17-19</sup>, e na ausência de standardização dos métodos de diagnóstico utilizados.

A diversidade dos agentes envolvidos no acto anestésico (Quadro 1), a presença de variáveis como doença associada, fármacos e complicações cirúrgicas podem influenciar as manifestações clínicas. Os agentes mais comumente envolvidos são os RNM (50-90%), seguidos do látex (4-30%), dos antibióticos (5-20%), hipnóticos (3-5%), colóides (3-5%) e opióides (1-3 %)<sup>7,10,13</sup>. Também em idade pediátrica os RNM são os principais fármacos envolvidos na anafilaxia na anestesia (61%), seguidos do látex (27 %)<sup>20</sup>. Não estão descritas reacções adversas aos anestésicos inalatórios, sendo muito raras com outros agentes não anestésicos como benzodiazepinas, atropina, protamina, gelatina ou anti-

## INTRODUCTION

**I**n anaesthesia, anaphylaxis is a rare but potentially fatal allergic manifestation, which can compromise the haemodynamic and cardiovascular balance and complicate or rule out surgical procedures.

While the true incidence of peri-operative anaphylaxis in Portugal is unknown, due to the lack of systematic recording of cases, particularly through mandatory national notification registration, it is agreed that there has been a growing increase of reported cases over the last few years. The anaphylaxis rate varies from study to study and it is estimated that one case occurs per 10 000 to 20 000 anaesthetic procedures and 1 per 6500 administrations of neuromuscular blocking agents (NMBA)<sup>1-4</sup>.

The majority of studies report the incidence of anaphylaxis in France<sup>5-9</sup>, Australia<sup>10,11</sup>, Scandinavia<sup>12-14</sup> and England<sup>15</sup>. Cases have been registered systematically in France since 1985 and it is calculated that 1 case of anaphylaxis occurs per 13 000 anaesthetic procedures in that country, 1 per 10 000 to 20 000 in Australia and 1 per 10 000 in Spain<sup>16</sup>. It is estimated that 30 to 60% of cases are IgE-mediated reactions with a 3.5 - 10% mortality rate<sup>3</sup>. Comparative analysis by the working groups is difficult as there are different concepts of anaphylaxis, recently revised<sup>17-19</sup> and a lack of standardisation in the diagnostic methods used.

The wide range of anaesthetic drugs (Table 1), associated diseases, medication and procedural complications can impact on the clinical manifestations. The most commonly involved agents are NMBA (50-90%), then latex (4-30%), antibiotics (5-20%), hypnotics (3-5%), colloid volume substitutes (3-5%) and opioids (1-3%)<sup>7,10,13</sup>. NMBAs are also the main drugs involved in anaphylaxis in anaesthesia in paediatric patients (61%), followed by latex (27 %)<sup>20</sup>. Adverse reactions to inhaled anaesthetics are not described, and reactions to non-anaesthetic drugs such as benzodiazepines, atropine, protamine, gelatine or antiseptics are very rare<sup>3,8,9,21,22</sup>. The percentage of reactions attributed to dis-

**Quadro I.** Principais fármacos utilizados em anestesia

<b>Benzodiazepinas</b>	Diazepam Midazolam Lorazepam
<b>Anestésicos gerais hipnóticos</b>	Propofol Etomidato Tiopental Ketamina
<b>Relaxantes neuromusculares</b>	Suxametónio Rocurónio Vecurónio Pancurónio Atracúrio Cis-atracúrio
<b>Anestésicos inalatórios</b>	Sevoflurano Desflurano Isoflurano Protóxido de Azoto
<b>Anestésicos locais</b>	Lidocaina Bupivacaína Levobupivacaína Ropivacaína Mepivacaína
<b>Analgésicos opióides</b>	Morfina Fentanil Sufentanil Alfentanil Remifentanil Petidina Tramadol
<b>Inibidores das colinesterases</b>	Neostigmina Piridostigmina Fisostigmina
<b>Anticolinérgicos</b>	Atropina Escopolamina Glicopirrolato
<b>Aminas</b>	Dopamina Noradrenalina
<b>Outros analgésicos e AINE</b>	Paracetamol Metamizol

**Table I.** Main drugs used in anaesthesia

<i>Benzodiazepines</i>	<i>Diazepam Midazolam Lorazepam</i>
<i>General hypnotic anaesthetics</i>	<i>Propofol Etomidate Thiopental Ketamine</i>
<i>Neuromuscular blocking agents</i>	<i>Suxamethonium Rocuronium Vecuronium Pancuronium Atracurium Cisatracurium</i>
<i>Inhaled anaesthetics</i>	<i>Sevoflurane Desflurane Isoflurane Nitrous oxide</i>
<i>Local anaesthetics</i>	<i>Lidocaine Bupivacaine Levobupivacaine Ropivacaine Mepivacaine</i>
<i>Opioid analgesics</i>	<i>Morphine Fentanyl Sufentanil Alfentanil Remifentanil Pethidine Tramadol</i>
<i>Cholinesterase inhibitors</i>	<i>Neostigmine Pyridostigmine Physostigmine</i>
<i>Anticholinergics</i>	<i>Atropine Escopolamine Glycopyrrolate</i>
<i>Amines</i>	<i>Dopamine Noradrenaline</i>
<i>Other analgesics and NSAIDs</i>	<i>Paracetamol Metamizol</i>

-sépticos<sup>3,8,9,21,22</sup>. A percentagem de reacções imputadas a distintos grupos de fármacos tem variado ao longo dos anos. Em França, a análise dos registos permitiu observar dife-

tinct pharmacological classes has varied throughout the years. In France, an analysis of the records revealed significant differences in the anaesthetic drugs involved: from

renças significativas nos agentes anestésicos envolvidos; observou-se entre 1984 e 2000 um aumento crescente da alergia ao látex e a antibióticos e uma diminuição das reacções imputadas aos RNM, 81% em 1984 e 58% em 2000<sup>7</sup>.

A maioria das reacções anafiláticas aos RNM são alérgicas e mediadas por anticorpos IgE contra epitópos amónio-quaternários ou relacionadas com estimulação celular directa e libertação de histamina. No entanto, em 15 a 50% dos casos, a reacção alérgica ocorre no primeiro contacto com o RNM, e especula-se que se deva ao facto de os iões amónio-quaternário serem um aditivo usado em cosméticos, medicamentos, alimentos, desinfetantes e produtos industriais. A maior parte dos casos de anafilaxia aos RNM ocorre no sexo feminino, o que sugere que a alergia a cosméticos seja a principal via de sensibilização<sup>23</sup>. Os registos efectuados no Reino Unido mostram diferenças no RNM envolvido em relação ao sexo, maior incidência de reacções ao suxametonio no sexo feminino e ao atracúrio no sexo masculino<sup>24</sup>.

Observou-se um aumento crescente na incidência de anafilaxia ao látex no perioperatório nos últimos anos. Em estudos prospectivos epidemiológicos sucessivos em França encontrou-se uma incidência de anafilaxia ao látex de 0,5% (entre 1984 e 1989), de 16,7% (entre 1999 e 2000) e 22,3% (entre 2001 e 2002)<sup>7,8</sup>. Em patologia obstétrica foi encontrada uma incidência de 1 caso em 310 cesarianas<sup>25</sup>.

Em cerca de 30% dos casos, os doentes apresentavam sintomas sugestivos de sensibilização ao látex e factores de risco não valorizados. São considerados com maior risco de alergia ao látex os profissionais de saúde ou trabalhadores na indústria do látex, particularmente se atópicos e com alergia alimentar, e também crianças com cirurgias múltiplas por espinha bífida, malformações urológicas ou ortopédicas<sup>26-28</sup>.

Os antibióticos são responsáveis por cerca de 15% dos casos de anafilaxia na anestesia, sendo os  $\beta$  lactâmicos, penicilinas e cefalosporinas, os mais frequentemente envolvidos, seguidos da vancomicina e quinolonas<sup>7,8,11</sup>.

As reacções alérgicas na anestesia aos hipnóticos barbitúricos, de que é exemplo o tiopental, ocorrem em 1/30 000 casos e ao propofol, hipnótico não barbitúricos, em 1/60 000

1984 to 2000 there was a growing increase in latex and antibiotics allergy and a decrease in reactions attributed to NMBA; 81% in 1984 and 58% in 2000<sup>7</sup>.

The majority of anaphylactic NMBA reactions are allergic and mediated by IgE antibodies to quaternary amine epitopes, or related to direct cellular stimulation and histamine release. The allergic reaction occurs at the first contact with the NMBA in 15-50% of cases and it is believed this is because quaternary ammonium ions are an additive used in cosmetics, medicines, foodstuffs, disinfectants and industrial products. The majority of NMBA anaphylaxis occur in females, suggesting that cosmetic allergy is the main route of sensitisation<sup>23</sup>. United Kingdom records show differences in the culprit NMBA in terms of gender, with a greater incidence of reactions to suxamethonium in females and atracurium in males<sup>24</sup>.

The incidence of peri-operative latex-related anaphylaxis has been increasing over the last few years. Successive prospective epidemiological studies undertaken in France have found rates of 0.5% (1984-1989), 16.7% (1999-2000) and 22.3% (2001-2002)<sup>7,8</sup>. In obstetrics, it has been estimated an incidence of about 1 per 310 caesarean sections<sup>25</sup>.

In around 30% of cases, patients presented symptoms suggesting latex sensitisation and some risk factors. Health professionals or those working in the latex industry, particularly atopic individuals and those with food allergy, are considered as being at greater risk of latex allergy, as are children who have multiple surgeries for spina bifida and urological or orthopaedic malformations<sup>26-28</sup>.

Antibiotics are responsible for around 15% of anaesthesia anaphylaxis cases, with penicillins and cephalosporins most frequently involved, followed by vancomycin and quinolones<sup>7,8,11</sup>.

Allergic anaesthesia reactions to barbiturate-type hypnotics, such as thiopental, occur in 1/30 000 cases and to propofol, a non-barbiturate hypnotic, in 1/60 000 cases.

casos; o risco é maior nos doentes com antecedentes de alergia a RNM. O propofol é constituído por um veículo lipídico com óleo de soja e fosfatídeo de ovo purificado e, portanto, não recomendado em alérgicos a estes alimentos<sup>7,8,29</sup>. Casos excepcionais foram descritos com benzodiazepinas, gelatina e outros agentes não anestésicos<sup>8,21,22</sup>.

São referidos como principais factores de risco de anafilaxia na anestesia antecedentes de reacções adversas a anestésicos em cirurgias anteriores, clínica sugestiva de alergia ao látex ou alergia a frutos com reactividade cruzada com látex, crianças submetidas a cirurgias múltiplas. Não está comprovado o risco acrescido dos doentes com atopia ou alergia a fármacos não usados na anestesia<sup>9,29</sup>. São apontadas como co-morbilidades de risco: asma não controlada, patologia cardiovascular grave, terapêutica com  $\beta$  bloqueantes ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina<sup>3,6</sup>.

O diagnóstico de anafilaxia durante a anestesia fundamenta-se na avaliação pormenorizada das circunstâncias em que ocorreu a reacção adversa, terapêutica administrada, resultados dos testes cutâneos e eventualmente dos testes *in vitro*. Os testes cutâneos (TC) são considerados hoje o método com maior eficácia na confirmação do diagnóstico de alergia aos agentes anestésicos, em concentrações “não irritativas”, segundo protocolo proposto pela Sociedade Francesa de Anestesia e Reanimação (SFAR)<sup>5,6,29</sup> e que foi recentemente publicado em conjunto com o Grupo de Interesse de Hipersensibilidade a fármacos da EAACI, ENDA<sup>9</sup>.

O doseamento dos níveis séricos de triptase e histamina são considerados úteis no diagnóstico de anafilaxia. A triptase é preferida por apresentar uma especificidade muito superior à histamina e por manter níveis mensuráveis até à 6.<sup>a</sup> hora, com o pico entre os 15 e 60 minutos, enquanto a histamina diminui rapidamente 20 minutos após a reacção anafiláctica<sup>8,29</sup>. O valor preditivo positivo da triptase no diagnóstico de anafilaxia na anestesia situa-se entre 90 e 95%<sup>7-9</sup>.

O doseamento de IgE específica por ImunoCAP<sup>31</sup> e radio-imunoensaio<sup>9-29</sup> a anestésicos apresenta menor sensibilidade e especificidade do que os testes cutâneos e está actualmente disponível para suxametonio, morfina, tiopen-

This risk is greater in patients with NMBA allergy. Propofol has an excipient containing lipid soya oil and purified egg phosphatide and is thus not recommended in patients allergic to these foodstuffs<sup>7,8,29</sup>. Rare cases involving benzodiazepines, gelatine and other non-anaesthetic drugs have been reported<sup>8,21,22</sup>.

Main risk factors for anaesthesia anaphylaxis are adverse reactions to anaesthesia in prior surgeries, a clinical picture suggesting latex or fruit allergy with cross-reactivity to latex and children who have undergone a series of surgical procedures. There is no proven increased risk for atopic patients or patients with allergy to drugs not used in anaesthesia<sup>9,29</sup>. Risk co-morbidities are non-treated asthma, severe cardiovascular pathology and treatment with beta blockers or angiotensin converting enzyme inhibitors<sup>3,6</sup>.

Anaesthesia anaphylaxis is diagnosed via a detailed evaluation of the circumstances of the adverse reaction, the treatment administered, the results of skin and possibly *in vitro* tests. Skin tests (ST) are currently considered the most efficacious method for confirming a diagnosis of allergy to anaesthetic drugs. These are tested in ‘non irritant’ concentrations, following the French Society of Anaesthesia and Reanimation (SFAR) protocol<sup>5,6,29</sup>, recently published in tandem with the EAACI and ENDA drug hypersensitivity interest groups<sup>9</sup>.

Tryptase and histamine assays are considered a useful tool in the diagnosis of anaphylaxis. Tryptase is preferred as it has a much higher specificity than histamine and its levels can be measured until 6 hours after an anaphylactic reaction, peaking between 15 and 60 minutes, whereas histamine decreases rapidly 20 minutes after the reaction<sup>8,29</sup>. Tryptase has a 90-95% positive predictive value in diagnosing anaesthesia anaphylaxis<sup>7-9</sup>.

ImmunoCAP<sup>31</sup> or other IgE assays to anaesthetics have a lower sensitivity and specificity than skin tests and are currently available for suxamethonium, morphine, thiopental and latex. They are recommended in

tal e látex. Está indicado em casos excepcionais de impossibilidade de execução dos TC ou TC negativos com clínica sugestiva de anafilaxia<sup>1,3,9</sup>.

Entre os testes *in vitro* existentes destacam-se os testes de activação dos basófilos, nomeadamente o FAST (*Flow-cytometric Antigen Stimulation Test*), disponível para o rocurónio, suxametonio, atracúrio, pancurónio, vecurónio, tiopental e propofol. São considerados como complemento dos testes cutâneos no diagnóstico de alergia a RNM, com uma sensibilidade entre 54 e 64% e especificidade entre 62 e 100%<sup>32-34</sup>.

O trabalho desenvolvido por equipas multidisciplinares, particularmente pelo grupo francês, permitiu a elaboração de protocolos e consensos sobre diagnóstico, terapêutica e seguimento de doentes com reacções adversas a anestesicos, fundamentais na uniformização dos procedimentos diagnósticos<sup>9,14,29,35</sup>.

O **objectivo** deste estudo foi caracterizar os doentes com antecedentes de reacção anafiláctica no perioperatório.

## METODOLOGIA

Foi efectuado o estudo retrospectivo dos processos clínicos dos doentes com suspeita de reacções adversas no perioperatório observados na consulta de Alergia a Fármacos dos HUC entre Outubro de 1994 e Outubro de 2005.

A investigação incluiu a análise da história clínica e do questionário de alergia a fármacos adaptado do *European Network Drug Allergy – ENDA*<sup>36</sup>, com especial atenção para o registo da reacção adversa e do tratamento necessário ao controlo das manifestações clínicas. A classificação de “anafilaxia” baseou-se nos critérios da OMS e definida como uma doença sistémica, potencialmente fatal pelo compromisso cardiovascular e/ou respiratório<sup>17-19,37</sup>. A avaliação da gravidade das reacções foi baseada na escala clínica de Ring e Messmer: grau I: manifestações cutâneas generalizadas ou mucocutâneas; grau II: reacções sistémicas ligeiras; grau III: reacções sistémicas graves; grau IV: falência cardíaca e/ou respiratória<sup>21</sup>.

rare cases when ST cannot be performed or when these tests are negative but the clinical picture suggests anaphylaxis<sup>1,3,9</sup>.

Of the existing *in vitro* tests, the basophil activation tests stand out, particularly the FAST (*Flow-cytometric Antigen Stimulation Test*), available for rocuronium, suxamethonium, atracurium, pancuronium, vecuronium, thiopental and propofol. These are considered as complementary to skin tests in diagnosing allergy to NMBA and have 54-64% sensitivity and 62-100% specificity<sup>32-34</sup>.

Studies undertaken by multidisciplinary groups, particularly the French group, have made it possible to draw up protocols and consensual position papers on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with adverse reactions to anaesthetics, based on harmonising diagnostic procedures<sup>9,14,29,35</sup>.

The **aim** of this study was to characterise patients with peri-operative anaphylactic reactions.

## METHODOLOGY

We performed a retrospective study of the clinical charts of patients with suspected adverse peri-operative reactions to anaesthetic drugs, observed in a Drug Allergy Outpatients Clinic from October 1994 to October 2005.

The research included analysis of the clinical history and a drug allergy questionnaire adapted from the *European Network Drug Allergy (ENDA)*<sup>36</sup>, with particular emphasis on the recorded adverse reaction and drugs required to treat the clinical symptoms. The WHO criteria were used to classify anaphylaxis, defined as a systemic disease with cardiovascular and/or respiratory distress, which can be fatal<sup>17-19,37</sup>. The evaluation of the severity of the reactions was based on the Ring and Messmer clinical scale: grade I = widespread cutaneous or muco-cutaneous manifestations, grade II = mild systemic reactions, grade III = severe systemic reactions and grade IV = cardiac and/or respiratory failure<sup>21</sup>.

Analisaram-se os resultados dos testes cutâneos (TC) por picada (TCP) e intradérmicos (TCID) efectuados aos agentes anestésicos e outros agentes não anestésicos administrados no perioperatório. Os testes foram realizados após consentimento escrito do doente, pelo menos 6 semanas após a reacção adversa. Procedia-se em primeiro lugar à avaliação da sensibilização ao látex, seguida dos TC aos RNM. Nos casos de exclusão de sensibilização ao látex e aos RNM, efectuaram-se TC sucessivamente a antibióticos, hipnóticos, opióides e outros agentes não anestésicos envolvidos.

No caso de TC positivos ao látex, efectuou-se TC aos RNM administrados e doseamento sérico de IgE específico

We analysed the results of the skin tests (ST): skin-prick-tests (SPT) and intradermal skin tests (IDST), undertaken to anaesthetic and other non-anaesthetic drugs administered during the peri-operative period. The tests were performed after obtaining written patient informed consent, at least 6 weeks after the adverse reaction. Firstly, sensitivity to latex was evaluated, followed by ST to NMBA. When latex and NMBA sensitivity was ruled out, successive ST to antibiotics, hypnotics, opioids and other non-anaesthetic drugs involved were performed.

When we found latex-positive ST, ST to the NMBA administered and specific IgE assay of latex were under-

**Quadro 2.** Concentrações recomendadas para a realização dos testes cutâneos a diferentes grupos de fármacos

Testes cutâneos		Picada	Intradérmicos			
			1/10 000	1/1000	1/100	1/10
<b>Relaxantes Musculares</b>						
Suxametónio	10 mg/ml					NE
Vecurónio	4 mg/ml					
Pancurónio	2 mg/ml					
Rocurónio	10 mg/ml					NE
Atracúrio	10 mg/ml	1/10			NE	NE
Mivacúrio	2 mg/ml	1/10			NE	NE
Cis-atracúrio	2 mg/ml					NE
<b>Hipnóticos</b>						
Propofol	10 mg/ml		NE			
Tiopental	25 mg/ml		NE			
<b>Opióides</b>						
Morfina	10 mg/ml	1/10			NE	NE
Fentanil	0,05 mg/ml		NE			
<b>Antibióticos</b>						
Cefuroxima	2,5 mg/ml		NE			
PPL	0,04 mg/ml		NE	NE		
MDM	0,5 mg/ml		NE	NE		

NE – não efectuar. Adaptado de Mertes PM et al.<sup>7</sup>



ca ao látex. Nos casos de TC positivo a um RNM, efectuou-se, quando possível, TC aos RNM disponíveis, com o objectivo de encontrar um fármaco alternativo.

Estão referidos no Quadro 2 os fármacos, as respectivas concentrações e diluições utilizadas actualmente na realização dos TC; foram efectuados os TC em concentrações ditas “não irritativas”, pelo risco de falsos positivos, de acordo com o proposto pela Sociedade Francesa de Anestesia e Reanimação (SFAR)<sup>5-7,29</sup>.

A metodologia utilizada na realização dos TC seguiu as recomendações de EAACI e SFAR<sup>38,39</sup>. Os testes foram realizados na face anterior do antebraço, considerando TCP po-

taken. When ST was positive to an NMBA, ST were performed, whenever possible, to other available NMBA, to find an alternative drug.

Table 2 lists the drugs, their concentrations and dilutions currently used in performing ST. Non-irritant concentrations were used for the ST due to the risk of false positives, in line with the French Society of Anaesthesia and Reanimation (SFAR) recommendations<sup>5-7,29</sup>.

EAACI and SFAR<sup>38,39</sup> methodology was followed in carrying out the ST. The tests were performed on the anterior aspect of the forearm, with a SPT considered

**Table 2.** Recommended concentrations for performing skin tests to different drugs

Skin tests		Prick	Intradermal			
			1/10,000	1/1,000	1/100	1/10
<b>Neuromuscular blocking agents</b>						
<i>Suxamethonium</i>	10 mg/ml					NP
<i>Vecuronium</i>	4 mg/ml					
<i>Pancuronium</i>	2 mg/ml					
<i>Rocuronium</i>	10 mg/ml					NP
<i>Atracurium</i>	10 mg/ml	1/10			NP	NP
<i>Mivacurium</i>	2 mg/ml	1/10			NP	NP
<i>Cisatracurium</i>	2 mg/ml					NP
<b>Hypnotics</b>						
<i>Propofol</i>	10 mg/ml		NP			
<i>Thiopental</i>	25 mg/ml		NP			
<b>Opioids</b>						
<i>Morphine</i>	10 mg/ml	1/10			NP	NP
<i>Fentanyl</i>	0.05 mg/ml		NP			
<b>Antibiotics</b>						
<i>Cefuroxime</i>	2.5 mg/ml		NP			
<i>PPL</i>	0.04 mg/ml		NP	NP		
<i>MDM</i>	0.5 mg/ml		NP	NP		

NP – not performed. Adapted from Mertes PM et al.<sup>7</sup>

sitivo se aos 20 minutos a pápula fosse  $\geq 3$  mm do que o controlo negativo. Para a realização do TCID procedeu-se à injeção de 0,03 a 0,05 ml do fármaco diluído, em soro fisiológico, de modo a produzir uma pápula entre 4 e 6 mm de diâmetro, e considerou-se TCID positivo se o diâmetro da pápula aos 20 minutos fosse igual ou superior ao dobro do diâmetro da pápula de inoculação. Foram efectuadas leituras às 24 e 48 horas para avaliar a possibilidade de reacções tardias.

## RESULTADOS

Foram estudados 45 doentes, 39 do sexo feminino e 6 do sexo masculino, com antecedentes de reacção adversa em cirurgia sob anestesia geral, que constituíram 6,7% do total de doentes observados na consulta de Alergia a Fármacos dos HUC no período em análise.

Seleccionámos 16 doentes (35,6%) com antecedentes de reacção anafiláctica no perioperatório (15 do sexo feminino), com uma média de idades de 36,3 anos (idades compreendidas entre os 8 e 71 anos) e excluímos 29 doentes (64,4%): 13 com reacções não anafilácticas a agentes anestésicos e 16 por a informação clínica disponível não permitir a correcta caracterização das reacções.

Dos 16 doentes com antecedentes de anafilaxia, as manifestações foram cutâneas e respiratórias (50%) com predomínio do broncospasmo, o choque anafiláctico foi referido em 37,5% e a paragem cardíaca em 12,5% dos casos. Em 3 casos (18,8%) o choque anafiláctico foi a primeira e única manifestação clínica. Em relação à gravidade clínica de anafilaxia, 8 casos (50%) apresentavam grau III e os restantes 8 (50%) grau IV; não foram encontrados casos de gravidade de anafilaxia graus I ou II.

Os testes cutâneos foram realizados entre 7 semanas e 36 meses (média 4,7 meses) após a reacção. Três dos 16 doentes (18,8%) apresentaram TCP positivos ao látex e IgE específica ao látex de 87,9 KU/L; 3,4 KU/L e  $> 100$  KU/L nos doentes 11, 12 e 13, respectivamente (Quadro 3).

Os TCP realizados aos RNM suspeitos foram negativos em todos os doentes e os TCID positivos em 10 (62,5%).

positive if within 20 minutes the wheal was  $\geq 3$  mm than the negative control. For IDST, 0.03-0.05 ml of the drug diluted in saline solution was injected to produce a wheal 4-6 mm in diameter. An IDST was considered positive if within 20 minutes the wheal's diameter was  $\geq$  twice the diameter of the inoculation wheal. Readings were taken at 24 and 48 hours to evaluate possible late reactions.

## RESULTS

We evaluated 45 patients with adverse peri-operative reactions, (39 females and six males), corresponding to 6.7% of the total patient number seen in the HUC Drug Allergy Outpatients Clinic during the study period.

We selected 16 patients (35.6%) with a history of peri-operative anaphylactic reactions, 15 females, with a mean age of 36.3 years old (range: 8-71 years) and excluded 29 patients (64.4%): 13 with non-anaphylactic reactions to anaesthetic drugs and 16 whose available clinical information did not allow a correct characterisation of the reaction.

In the 16 patients with history of anaphylaxis, manifestations were cutaneous and respiratory (50%) with bronchoconstriction predominating; 37.5% had anaphylactic shock; and 12.5% cardiac arrest. In three cases (18.8%), anaphylactic shock was the first and only clinical sign. In terms of the clinical severity of anaphylaxis, 8 cases (50%) presented grade III and the remaining 8 (50%) grade IV, with no cases of anaphylaxis grade I or II found.

Skin tests were conducted 7 weeks to 36 months post-reaction, with a mean of 4.7 months. Three of the 16 patients (18.8%) presented positive SPT to latex and latex-specific IgE: 87.9 KU/L, 3.4 KU/L and  $> 100$  KU/L in patients 11, 12 and 13, respectively (Table 3).

SPT to implicated NMBAs were negative in all patients and IDST positive in 10 patients (62.5%). Pa-

**Quadro 3.** Resultados dos testes cutâneos por picada a aeroalergénios comuns (AA), alimentos (AL), látex e relaxantes neuromusculares (RNM) e dos testes cutâneos intradérmicos aos diferentes fármacos envolvidos

Dt	Testes cutâneos por picada			Testes cutâneos intradérmicos				
	AA (mm)	Látex e AL (mm)	RMN	RNM	Tiopental	Propofol	Fentanil ou sulfentanil	Cefuroxima
1	neg	neg	neg	pos – A,PS,V	neg		neg	
2	Dp (10) Oliv (12)	neg	neg	pos – A,PS,V neg – C	neg	neg		
3	neg	neg	neg	pos – A,S neg – P	neg		neg	
4	neg	neg	neg	pos – A,S neg – V	pos		neg	
5	neg	neg	neg	pos – A		neg	pos	
6	neg	neg	neg	pos – A neg – P		neg		pos
7	neg	neg	neg	pos – A	neg			
8	Dp (8)	neg	neg	pos – A				
9	neg	neg	neg	pos – V		neg		
10	neg	neg	neg	pos – V	neg		neg	
11	neg	Látex (13) Castanha (8) Manga (6)	neg	neg – V,A	neg			
12	neg	Látex (9)	neg	neg – A	neg	neg		
13	neg	Látex (11) Castanha (10)	neg	neg – A	neg		neg	
14	neg	neg	neg	neg – A,P	neg		neg	
15	neg	neg	neg	neg – A		neg	neg	neg
16	Dp (7)	neg	neg	neg – A,C	neg		neg	

**A** – Atracúrio; **V** – Vecurónio; **S** – Suxametónio; **P** – Pancurónio; **R** – Rocurónio; **C** – Cis-atracúrio; **pos** – positivo; **neg** – negativo; **Dp** – *Dermatophagoides pteronyssinus*; **Oliv** – pólen de oliveira

Os doentes 4, 5 e 6 apresentaram reactividade cutânea simultânea a um RNM e ao tiopental, ao fentanil e ao cefuroxima, respectivamente.

O atracúrio foi o RNM com maior número de casos de positividade nos TC (8 doentes), seguido do vecurónio e suxametónio (4), e finalmente o pancurónio em 2 doentes.

tients 4, 5 and 6 had simultaneous skin reactivity to an NMBA and to thiopental, fentanyl and cefuroxime, in turn.

Atracurium was the NMBA with the greatest number of positive ST ( $n = 8$ ), followed by vecuronium ( $n = 4$ ) and suxamethonium ( $n = 4$ ) and finally pancuronium ( $n = 2$ ).

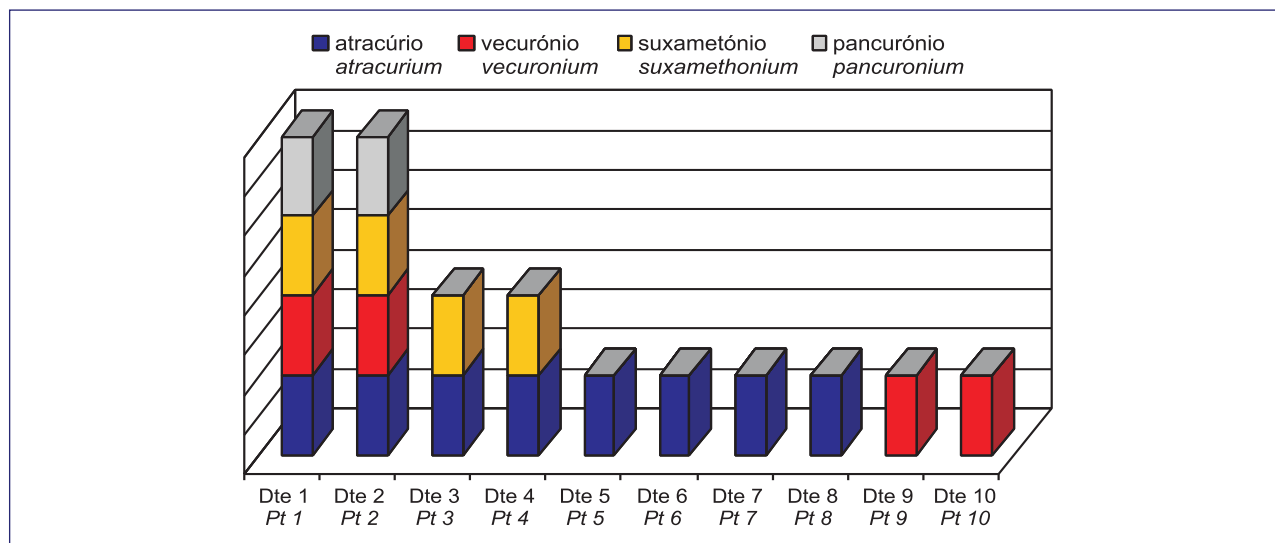
**Table 3.** Results of the skin-prick-tests to common aeroallergens (CA), foodstuffs (F), latex and neuromuscular blocking agents (NMBA) and intradermal skin tests to the different drugs involved

Pt	Skin-prick-tests			Intradermal tests				
	CA (mm)	Latex and F (mm)	NMBA	NMBA	Thiopental	Propofol	Fentanyl or Sulfentanyl	Cefuroxime
1	neg	neg	neg	pos – A,P,S,V	neg		neg	
2	Dp (10) Oliv (12)	neg	neg	pos – A,P,S,V neg – C	neg	neg		
3	neg	neg	neg	pos – A,S neg – P	neg		neg	
4	neg	neg	neg	pos – A,S neg – V	pos		neg	
5	neg	neg	neg	pos – A		neg	pos	
6	neg	neg	neg	pos – A neg – P		neg		pos
7	neg	neg	neg	pos – A	neg			
8	Dp (8)	neg	neg	pos – A				
9	neg	neg	neg	pos – V		neg		
10	neg	neg	neg	pos – V	neg		neg	
11	neg	Latex (13) Chestnut (8) Mango (6)	neg	neg – V,A	neg			
12	neg	Latex (9)	neg	neg – A	neg	neg		
13	neg	Latex (11) Chestnut (10)	neg	neg – A	neg		neg	
14	neg	neg	neg	neg – A,P	neg		neg	
15	neg	neg	neg	neg – A		neg	neg	neg
16	Dp (7)	neg	neg	neg – A,C	neg		neg	

**A** – Atracurium; **V** – Vecuronium; **S** – Suxamethonium; **P** – Pancuronium; **R** – Rocuronium, **C** – Cisatracurium; **pos** – positive; **neg** – negative; **Dp** – Dermatophagoides pteronyssinus; **Oliv** – Olive tree pollen

Em 5 doentes com TCID positivos ao RNM suspeito, efectuámos TCID a outros RNM: 4 apresentaram positividade a pelo menos 2 RNM (Figura 1) e em 4 doentes excluiu-se a sensibilização a pelo menos um RNM, o que permitiu uma alternativa em posteriores procedimentos anestésicos (Quadro 3). Duas doentes (Dts 2 e 6) foram

IDST to other NMBAs were performed in five patients with positive IDST to the suspect NMBA. Four patients were positive to, at least, 2 NMBAs (Figure 1) and skin tests ruled out sensitivity to, at least, one NMBA in 4 patients, which allowed an alternative to be selected for later anaesthetic procedures (Table 3). Two patients (patients 2



**Figura 1.** Sensibilização aos diferentes relaxantes neuromusculares nos doentes com anafilaxia  
**Figure 1.** Sensitisation of patients with anaphylaxis to the different neuromuscular blocking agents

posteriormente submetidas a cirurgia sob anestesia geral, com cis-atracúrio e pancurónio respectivamente, sem reacções adversas. Na doente 6 também se interditiu o uso de  $\beta$  lactâmicos.

Quanto a efeitos adversos dos testes cutâneos, há a referir que a doente 1 desenvolveu, 30 minutos após o TCID ao suxametónio, urticária local com generalização ulterior, obrigando à administração de anti-histamínico parentérico. Não foram reportadas reacções tardias aos testes.

Quando comparamos o grau de gravidade com o agente envolvido verificamos que reacção anafiláctica de grau IV ocorreu nos 3 doentes alérgicos ao látex, em 30% dos doentes sensibilizados aos RNM e ainda nos casos de sensibilização múltipla ao atracúrio e tiopental e ao atracúrio e fentanil (Figura 2).

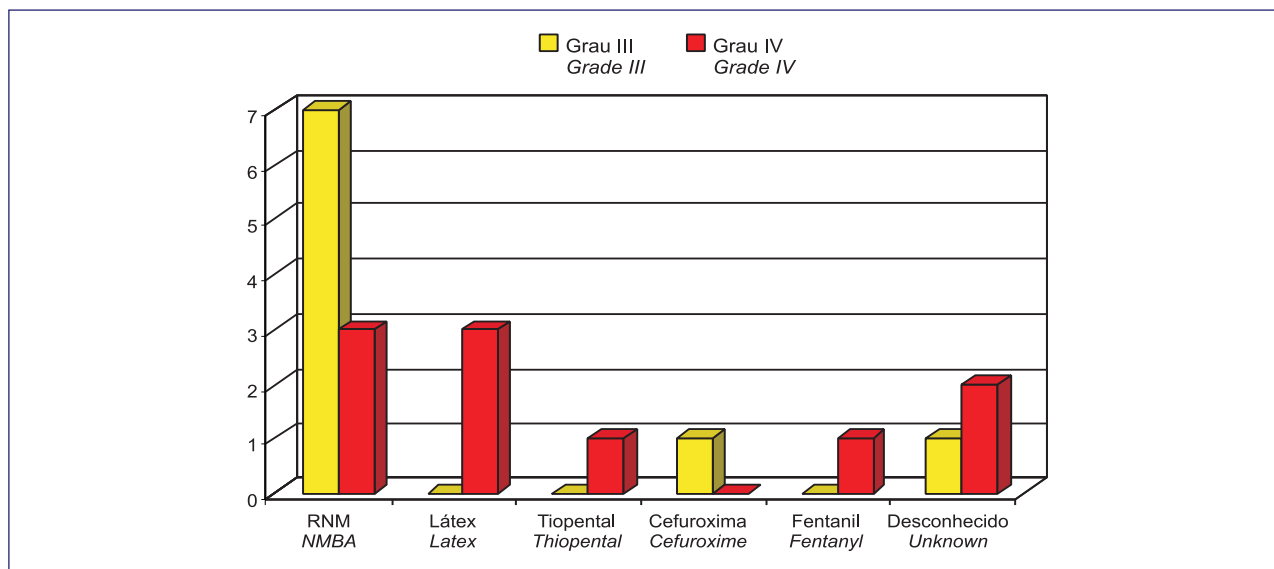
Dois dos três doentes com alergia ao látex apresentavam sensibilização simultânea a frutos com reactividade cruzada com o látex (Quadro 3). Todos apresentavam factores de risco para alergia ao látex: uma doente paraplégica, vítima de acidente de viação e submetida a 5 cirurgias (Dt 11), uma com espinha bífida já submetida a mais de 20 in-

and 6) underwent a subsequent surgery under general anaesthesia, with cisatracurium (patient 2) and pancuronium (patient 6), with no adverse reactions. In Patient 6 we also prohibited the use of beta-lactams.

Regarding ST adverse events, Patient 1 developed localised urticaria with ulterior generalisation within 30 minutes of an IDST to suxamethonium, needing parenteral anti-histamines. There were no late reactions reported to the tests.

In comparing the degree of severity with the drug involved we saw that degree IV anaphylactic reaction occurred in the three latex-allergic patients (100%), in 30% of NMBA-sensitised patients and also in cases of multiple sensitisations to atracurium and thiopental and to atracurium and fentanyl (Figure 2).

Two of the three latex allergic patients had simultaneous fruit allergy with cross-reactivity with latex (Table 3). All had risk factors for latex allergy: one patient was a paraplegic, an RTA victim who had undergone 5 operations (Pt 11), another was a spina bifida sufferer who had undergone over 20 surgeries (Pt 12)



**Figura 2.** Comparação entre aos graus de gravidade clínica de anafilaxia com o agente anestésico envolvido  
**Figure 2.** Comparison of the grades of clinical severity of anaphylaxis with the anaesthetic drug involved

tervenções cirúrgicas (Dt 12) e, por último, uma auxiliar de acção médica com 2 cirurgias anteriores (Dt 13).

Seis doentes apresentavam antecedentes de doença alérgica (3 asma, 3 rinoconjuntivite e 1 eczema de contacto alérgico), 3 atópicos (Quadro 3). Três apresentavam antecedentes de reacções de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides e duas delas com sensibilização a múltiplos fármacos. Cinco tinham efectuado duas ou mais cirurgias anteriores e 4 (Dts 1, 7, 11 e 12) referiam reacção adversa em anestesia anterior.

## DISCUSSÃO

A taxa de anafilaxia nos casos de suspeita de reacções adversas no perioperatório referidas à consulta de alergia a fármacos dos HUC, durante 10 anos, foi de 35,6%, inferior aos 50-70% reportados por outros autores<sup>7,8,16</sup>. Para este facto poderá ter contribuído a exclusão do estudo de vários casos devido ao registo insuficiente, impossibilitando a caracterização correcta das reacções.

and, lastly, a nursing auxiliary who had had 2 prior surgeries (Pt 13).

Six patients had a history of allergic disease (3 asthma, 3 rhinoconjunctivitis and 1 allergic contact eczema), while three were atopic (Table 3). Three patients had hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and two of these had multiple drug sensitivity. Five patients had undergone two or more prior surgeries and four (Pts 1, 7, 11 and 12) had already had an adverse reaction on a previous anaesthesia.

## DISCUSSION

The rate of anaphylaxis in cases of suspected adverse peri-operative reactions referred to the HUC Drug Allergy Outpatients Clinic over a ten-year period was of 35.6%, lower than the 50-70% seen in the literature<sup>7,8,16</sup>. Contributing to this could have been the exclusion of several cases which did not have enough data recorded, making it impossible to accurately characterise the reactions involved.

Baseámos o diagnóstico de alergia a anestésicos na história clínica e nos testes cutâneos, de acordo com os protocolos desenvolvidos pelo grupo francês SFAR<sup>5-7,29</sup>, o que nos permitiu comprovar a alergia a anestésicos ou ao látex em 13 dos 16 doentes (81,3%), com um predomínio do sexo feminino (93,8%). A sensibilidade dos TC descrita no diagnóstico de alergia aos RNM situa-se nos 90%, sendo ainda superior para o látex e para os antibióticos  $\beta$  lactâmicos<sup>9,29,40,41</sup>. Os testes *in vitro* são considerados como complemento no diagnóstico de alergia a anestésicos e não foram efectuados nestes doentes<sup>9,32,34</sup>.

Um estudo recente, em que foram efectuados TC aos RNM em 111 indivíduos saudáveis, vem afirmar o baixo risco de falsos positivos quando se usam as concentrações recomendadas pelos consensos (Quadro 2), mas sugere que os TCID ao rocurónio e mivacúrio sejam efectuados até concentrações máximas de 1:200<sup>42</sup>.

Nesta série, todos os casos de anafilaxia foram graves, graus III e IV, apresentando os doentes na sua maioria manifestações cardiovasculares e broncospasmo. A frequência mais alta de anafilaxia grave, comparativamente ao registo francês (65% de grau II), poderá ser explicada pela não referência à nossa consulta dos casos com reacções moderadas ou ligeiras<sup>7</sup>.

Em 37,5% dos casos a reacção ocorreu no primeiro contacto com os agentes anestésicos, próximo do encontrado na Austrália<sup>10,11</sup> e mais elevado do que os 12,3% referidos em França<sup>7</sup>.

À semelhança do descrito na literatura, os RNM foram os agentes mais frequentemente envolvidos em quadros de anafilaxia (62,5%), seguidos do látex (18,7%)<sup>6-10,12,13,16</sup>.

Encontrámos menor incidência de sensibilização aos antibióticos (6,3%), em relação a estudos publicados, que a situam entre 15 e 20%<sup>7,11</sup>. Encontrámos uma sensibilização aos hipnóticos e analgésicos opióides de 6,3%, que representam em França menos de 2,5% dos casos de anafilaxia no perioperatório<sup>7,8</sup>.

O risco de sensibilização aos RNM depende da frequência de utilização, tendo-se assistido nos últimos anos ao aumento do uso do atracúrio e a diminuição do uso do rocurónio e suxametonio. Contudo, apesar de o uso

We based a diagnosis of allergy to anaesthetics on the clinical history and the skin tests, in line with the protocols developed by the French SFAR group<sup>5-7,29</sup>, which made it possible for us to prove allergy to anaesthetics or latex in thirteen of the 16 patients (81.3%), with a predominance in females (93.8%). ST have an approximate 90% sensitivity in the diagnosis of allergy to NMBA and this is even higher for latex and beta-lactam antibiotics<sup>9,29,40,41</sup>. *In vitro* tests are considered complementary tests in the diagnosis of allergy to anaesthesia and were not performed in these patients<sup>9,32,34</sup>.

A recent study that carried out ST to NMBA in 111 healthy individuals affirmed the low risk of false positives when the consensually recommended concentrations (Table 2) are used, but suggested that IDST to rocuronium and mivacurium should be performed using maximum concentrations up to 1:200<sup>42</sup>.

All the cases of anaphylaxis in our study were severe, grades III and IV, with the majority of patients presenting cardiovascular manifestations and bronchoconstriction. The higher rate of severe anaphylaxis compared to that seen in France (65% grade II) can be probably explained by the fact that cases with moderate or mild reactions were not referred<sup>7</sup>.

Reaction occurred upon first contact with the anaesthetic drugs in 37.5% of cases, a rate close to that seen in Australia<sup>10,11</sup> and higher than the 12.3% seen in France<sup>7</sup>.

Similarly to that described in the literature, NMBAs were the most frequent trigger drugs in anaphylaxis (62.5%), followed by latex (18.7%)<sup>6-10,12,13,16</sup>.

We found a lower incidence of sensitisation to antibiotics (6.3%) than that of published studies, where the rate varies from 15-20%<sup>7,11</sup>. We found a 6.3% sensitisation to hypnotics and opiate analgesics, which in France represent less than 2.5% of peri-operative anaphylaxis cases<sup>7,8</sup>.

The risk of sensitisation to NMBAs depends on how often these drugs are used. The last few years have seen an increased use of atracurium and a decreased use of rocuronium and suxamethonium. However, despite the

dos RNM se ter modificado ao longo dos anos, Bhananker e col., num estudo efectuado nos EUA, não encontraram diferenças significativas nos casos de anafilaxia entre o rocurónio e o vecurónio entre 1999 e 2002<sup>43</sup>.

Considera-se que diferentes RNM apresentam riscos de sensibilização e de anafilaxia distintos. Mertes e col. classificam como RNM de alto risco de sensibilização o suxametonio, o rocurónio e o alcurónio, de médio risco o pancurónio e o vecurónio e de baixo risco o atracúrio e o cis-atracúrio<sup>7</sup>. Em relação ao risco de anafilaxia em doentes sensibilizados, este é mais elevado para suxametonio, alcurónio; intermédio para atracúrio, cis-atracúrio, rocurónio, mivacúrio e galamina e mais baixo para vecurónio e pancurónio<sup>3</sup>. Apesar de ser considerado com risco de sensibilização baixo e risco intermédio de anafilaxia, o atracúrio foi, na nossa série, o RNM mais frequentemente envolvido nas reacções anafilácticas (50%), seguido do suxametonio (25%) e do vecurónio (25%) e, por último, o pancurónio (12,5%).

No entanto, a comparação entre a proporção dos testes positivos versus testes realizados para cada um dos RNM mostra que o atracúrio ocupa o 3.º lugar (5 em 9 doentes; 57,1%), depois do suxametonio (2 em 2 doentes; 100%) e do vecurónio (4 em 6 doentes; 66,7%). Menor proporção foi encontrada com o pancurónio (2 em 5 doentes; 40%) e o cis-atracúrio (0 em 2 doentes; 0%). Noutros estudos o atracúrio ocupa o 3.º lugar em risco de anafilaxia depois do suxametonio e do rocurónio<sup>7,18</sup>.

A elevada reactividade cruzada amplamente demonstrada para os RNM dificulta a escolha de um fármaco alternativo<sup>7,44,45</sup>. Mertes e col. observaram que um indivíduo alérgico a um RNM apresenta um risco de alergia a outro RNM entre 60-75%<sup>7,8</sup>. O risco foi mais elevado para o vecurónio (87,5%) e, por ordem decrescente, para o rocurónio (80,6%), atracúrio (76,8%) e suxametonio (54,3%)<sup>7</sup>. Também um estudo em 68 crianças revelou que a maioria das alérgicas ao vecurónio apresentava sensibilização ao pancurónio e atracúrio e menor sensibilização aos restantes RNM<sup>20</sup>.

Considera-se actualmente que o alto valor preditivo negativo dos TC aos RNM, em concentrações ditas “não irrita-

changes in NMBA use over the years, Bhananker *et al.* found, in their US study, no significant differences in cases of anaphylaxis between rocuronium and vecuronium from 1999 to 2002<sup>43</sup>.

Different NMBAs are seen as presenting distinct sensitisation and anaphylaxis risks. Mertes *et al.* classified suxamethonium, rocuronium and alcuronium as high risk of sensitization, pancuronium and vecuronium as medium risk and atracurium and cisatracurium as low risk<sup>7</sup>. The risk of anaphylaxis for sensitised patients is higher for suxamethonium and alcuronium; intermediate for atracurium, cisatracurium, rocuronium, mivacurium and gallamine and lowest for vecuronium and pancuronium<sup>3</sup>. Although atracurium is considered low risk for sensitisation and intermediate risk for anaphylaxis, in our study it was the NMBA most often involved in anaphylactic reactions (50%), followed by suxamethonium (25%) vecuronium (25%) and, lastly, by pancuronium (12.5%).

Nevertheless, comparing the amount of positive tests against tests performed to each NMBA showed that atracurium is in 3rd place (five out of nine patients; 57.1%), following suxamethonium (two out of two patients; 100%) and vecuronium (four out of six patients; 66.7%). A lower rate was seen for pancuronium (two out of five patients; 40%) and cisatracurium (0 out of 2 patients; 0%). Other studies have atracurium in 3rd place for anaphylactic risk, following suxamethonium and rocuronium<sup>7,18</sup>.

The broad cross-reactivity seen for NMBAs makes it hard to select an alternative drug<sup>7,44,45</sup>. Mertes *et al.* observed that an individual allergic to one NMBA presented a 60-75% risk of allergy to another<sup>7,8</sup>. The highest risk was to vecuronium (87.5%) and then rocuronium (80.6%), atracurium (76.8%) and suxamethonium (54.3%)<sup>7</sup>. A study into 68 children also revealed that the majority of those allergic to vecuronium were sensitised to pancuronium and atracurium and, to a lesser degree, to the remaining NMBAs<sup>20</sup>.



tivas”, permite a selecção de um RNM alternativo seguro<sup>9,29,41</sup>. Em 4 dos 13 doentes encontrámos pelo menos um RNM alternativo: pancurónio em 2, vecurónio em 1 e cis-atracúrio em 1. Dois destes doentes foram posteriormente submetidos a cirurgia sem reacções adversas, à semelhança do descrito em adultos<sup>45,46</sup> e em crianças<sup>20</sup>. Há, no entanto, descritos casos de anafilaxia na anestesia após TCID negativos<sup>47</sup>.

Neste estudo foi possível identificar pelo menos um agente anestésico como provavelmente envolvido na reacção anafiláctica em 13 casos (81%). Nos restantes 3 casos não foi possível detectar o agente anestésico envolvido, e a realização de provas de provocação está contraindicada pela gravidade das reacções reportadas<sup>3,9,40</sup>.

Importa alertar para o risco de reacção sistémica no decurso dos testes cutâneos a anestésicos, como foi observado na doente I, que desenvolveu uma reacção imediata com urticária generalizada no decurso da realização dos TCID ao suxametónio. O risco de reacção sistémica, bem como as particularidades técnicas na execução destes testes, vem realçar a necessidade de a investigação ser efectuada por médicos especialistas com experiência nesta área e com equipamento de reanimação disponível.

A anafilaxia ao látex no perioperatório, em doentes alérgicos não diagnosticados previamente, é uma realidade e, em geral, de menor gravidade do que a induzida pelos RNM e antibióticos<sup>7,25,48-49</sup>. Pelo contrário, na nossa série, os 3 doentes alérgicos ao látex apresentaram reacções anafiláticas de grau IV. Todos apresentavam potenciais factores de alto risco para alergia ao látex, chamando-se assim a atenção para a necessidade de rastreio pré-operatório com o objectivo de incrementar as medidas de evicção<sup>26,48,50</sup> e, quando indicada, imunoterapia específica<sup>51-53</sup>. É ainda importante alertar anestesistas e cirurgiões para a detecção dos doentes com antecedentes de reacções alérgicas, ligeiras ou graves, no perioperatório e o seu envio à consulta de imunoalergologia. Não é recomendado o rastreio pré-operatório na população geral, uma vez que a sensibilização cutânea aos RNM é muito mais elevada do que as reacções alérgicas perioperatórias<sup>54</sup>.

It is currently felt that the high negative predictive value of ST to NMBA, in ‘non-irritant’ concentrations allows a safe alternative NMBA to be chosen<sup>9,29,41</sup>. We found at least one alternative NMBA for four of the 13 patients: pancuronium in two, vecuronium in one and cisatracurium in one. Two of these patients underwent later surgeries with no adverse reactions, as has been described in adults<sup>45,46</sup> and children<sup>20</sup>. There have, however, been cases of anaphylaxis to anaesthetics seen after negative IDST<sup>47</sup>.

In our study we were able to identify at least one anaesthetic drug with a likely involvement in the anaphylactic reaction in 13 cases (81%). It was not possible to detect the anaesthetic drug involved in the remaining three cases and challenge tests were ruled out due to the severe reactions reported<sup>3,9,40</sup>.

It is important to be aware of the risk of systemic reactions occurring during ST to anaesthetics, as was seen in patient I who developed an immediate reaction of generalised urticaria during an IDST to suxamethonium. The risk of a systemic reaction and the technical peculiarities of ST underline the need for research to be carried out by specialists with experience in this area and for resuscitation equipment to be on hand.

Peri-operative anaphylaxis to latex in patients with no prior diagnosis is a reality and generally less severe than anaphylaxis induced by NMBA or antibiotics<sup>7,25,48-49</sup>. However, the three latex-allergic patients in our study presented grade IV anaphylactic reactions. All had potential high risk factors for latex allergy, drawing attention to the need for pre-operative screening in order to implement measures<sup>26,48,50</sup> and specific immunotherapy when necessary<sup>51-53</sup>. Further, it is crucial to raise awareness among anaesthetists and surgeons for detecting patients with a history of mild or severe allergic peri-operative reactions and refer them to Allergy appointments. Pre-operative screening of the general population is not recommended as cutaneous sensitisation to NMBA is much greater than allergic peri-operative reactions<sup>54</sup>.

## CONCLUSÃO

A anafilaxia no perioperatório pode ocorrer em qualquer momento, evoluir lenta ou subitamente, mas em geral ocorre de forma súbita na indução anestésica.

Apesar das reacções não alérgicas e não anafiláticas serem as principais causas de reacções adversas durante a anestesia geral, a gravidade reportada na maioria dos casos de anafilaxia merece uma análise aprofundada, no sentido de investigar os agentes etiológicos, conhecer os factores de risco e as alternativas anestésicas.

A colaboração entre o anestesista e o imunoalergologista é imprescindível para um registo clínico completo das circunstâncias, colheitas de sangue para mediadores anafiláticos, e, após o estudo alergológico, o reenvio da informação para o anestesista informando os fármacos a que o doente se encontra sensibilizado e as alternativas anestésicas.

A análise dos resultados deste estudo, nomeadamente casos em que a informação disponível não permitiu caracterizar as reacções, a referência à consulta apenas dos casos graves de anafilaxia e a não valorização precoce dos factores de risco levaram à elaboração de um protocolo entre o Serviço de Imunoalergologia e o Serviço de Anestesiologia dos HUC. Está em curso desde Março de 2006 uma consulta conjunta, "Consulta de Alergoanestesia", com o objectivo primário de melhorar a eficácia no diagnóstico e a prevenção das reacções adversas aos anestésicos.

## CONCLUSION

While peri-operative anaphylaxis can occur at any time and develop slowly or suddenly, in general it has a sudden onset with the use of anaesthetic drugs.

Although non-allergic and non-anaphylactic reactions are the main cause of adverse reactions during general anaesthesia, the severity reported in the majority of anaphylaxis cases merits rigorous study into the aetiological agents, to know the risk factors and alternative drugs.

It is vital that anaesthetists and allergologists work together to draw up a thorough clinical record, and to collect blood samples for anaphylactic mediators. After allergological analysis, the information must be re-sent to the anaesthetist, stating which drugs the patient is sensitised to and the alternative anaesthetics.

Analysis of the results of this study, particularly cases in which the information available did not permit the reactions to be characterised, referrals only in severe anaphylaxis cases and the lack of early recognition of risk factors, led to the creation of a protocol between the HUC's Allergy and Clinical Immunology and Anaesthesiology Units. A joint Allergo-Anaesthesia Clinic has been running since March 2006, whose main aim is to improve diagnostic efficacy and prevent adverse reactions to anaesthetics.

*Contactos / Corresponding author:*

*Emília Faria*

*Serviço de Imunoalergologia, piso 02*

*Hospitais da Universidade de Coimbra*

*Praceta Prof. Mota Pinto*

*3000-075 Coimbra*

*Telef – 239400565*

*email – emiliamfaria@hotmail.com*

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(1):240-62.
2. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003;97:1381-95.
3. Dewachter P. Perioperative Anaphylaxis. In Pichler WJ (ed): *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007: 2004-15.
4. Chacko T, Ledford D. Peri-anesthetic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27(2):213-30.
5. Laxenaire MC. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia: A French multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:91-6.
6. Laxenaire MC. Epidémiologie des réactions anaphylactoides peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:796-809.
7. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F and Groupe D'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions Occurring during Anaesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003;99:536-45.
8. Mertes PM, Laxenaire MC, Membres du GERAP. Epidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoides peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier 2001-Décembre 2002). *Ann Fr Anesth Réanim* 2004;23:1133-43.
9. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. and Working Group for the SFAR; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(2):91-101.
10. Fischer MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:97-104.
11. Whittington T, Fisher M. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 1998;12:301-23.
12. Guttormsen AB. Allergic reactions during anaesthesia-increased attention to the problem in Denmark and Norway. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(10):1189-90.
13. 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 May;102(5):897-903.
14. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(6):655-70.
15. McBrien ME, Webb ST, Breslin A. Anaphylaxis and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005;94(4):547-8.
16. Escolano F, Valero A, Huguet J, et al. Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49:286-93.
17. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(Suppl 2):483-523.
18. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
19. Morais Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, et al. Anafilaxia – da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:19-41.
20. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, et al. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy* 2005;60(6):828-34.
21. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1997;1:466-9.
22. Bilo MB, Cinti B, Bonifazi F, Chiarello M, Moneret-Vautrin DA. Intraoperative anaphylaxis: verba volant, scripta manent! *Allerg Immunol (Paris)*. 2005;37(9):339-40.
23. Mertes PM, Laxenaire MC. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4(1):7-16.
24. Light KP, Lovell AT, Butt H, Fauvel NJ, Holdcroft A. Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(3):151-60.
25. Draisci G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Anaphylactic reactions during cesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2007;16(1):63-7.
26. Ferreira MB, Miranda M, Gaspar A, et al. Alergia ao Látex. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13 (Supl 1):1-40.
27. Cremer R, Lorbacher M, Hering F, Engelskirchen R. Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17(3):194-8.
28. Suli C, Parziale M, Lorini M, De Silva E, Miadonna A, Tedeschi A. Prevalence and risk factors for latex allergy: a cross sectional study on health-care workers of an Italian hospital. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(1):64-9.
29. Société Françaises d'Anesthésie et Réanimation. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002; 21(Suppl 1):7-23.
30. Cottineau C, Drouet M, Costerousse F, Dussaussoy C, Sabbah A. Interet des médiateurs plasmatiques (histamine et tryptase) et urinaires (métilhistamine) lors des réaction anaphylactique et/ou anaphylactoides peranesthésiques. *Allergie Immunol* 1996;28:270-6.
31. Ebo DG, Venemalm L, Bridts CH, et al. Immunoglobulin and antibodies to rocuronium: a new diagnostic tool. *Anesthesiology* 2007;107(2):253-9.

32. Sudheer PS, Hall JE, Read GF, Rowbottom AW, Williams PE. Flow cytometric investigation of peri-anaesthetic anaphylaxis using CD63 and CD203c. *Anaesthesia* 2005;60:251-12.
33. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. *Allergy* 2006;61(8):935-9.
34. Kvedariene V, Kamey S, Ryckwaert Y, et al. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. *Allergy* 2006;61(3):311-5.
35. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and British Society for Allergy and Clinical Immunology. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia 3. [serial on the Internet]. 2003 August. Available from: <http://www.aagbi.org/publications/guidelines.htm>
36. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ, ENDA. Hipersensibilidade a fármacos: questionário. *Rev Port Imunoalergologia* 2001;8:231-5.
37. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:833-6.
38. Barbaud A, Gonçalves M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
39. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
40. Demoly P. Anaphylactic reactions – value of skin and provocation tests. *Toxicology* 2005;15;209(2):221-3.
41. Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire MC. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: a randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007;107(2):245-52.
42. Galletly DC, Treuren BC. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing. *Anaesthesia* 1985;40(4):329-33.
43. Bhananker SM, O'Donnell JT, Salemi JR, Bishop MJ. The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium: an analysis of food and drug administration reporting of adverse events. *Anesth Analg* 2005;101(3):819-22.
44. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Pertek JP, Boudaa C, Mertes PM. Value of skin tests for the choice of a neuromuscular blocking agent after an anaphylactic reaction. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24(5):543-6.
45. Laxenaire MC, Gastin I, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Guéant JL. Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol* 1995;11:55-64.
46. Louvier N, Chomel A, Collet E, Juniot A, Pillet M. Allergy investigations after two cases of adverse reactions to a neuromuscular blocking agent and management for subsequent general anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22(1):54-7.
47. Fraser BA, Smart JA. Anaphylaxis to cisatracurium following negative skin testing. *Anaesth Intensive Care* 2005;33(6):816-9.
48. Sanchez-Rodenas L, Sanchez-Ortega JL. Intraoperative anaphylaxis in a patient with undiagnosed latex sensitivity. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;52(2):101-4.
49. Demaegd J, Soetens F, Herregods L. Latex allergy: a challenge for anesthesists. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006;57(2):127-35.
50. Susana Marques. Evição ao látex e alternativas terapêuticas. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13(Supl 1):31-4.
51. Pereira C, Pedro E, Tavares B, et al. Specific immunotherapy for severe latex allergy. *Allerg Immunol (Paris)* 2003;35(6):217-25.
52. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2006;22(8):1515-22.
53. Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, et al. Sublingual desensitization in children with congenital malformations and latex allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(8):606-12.
54. Porri F, Lemiere C, Birnbaum J, et al. Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population: implications for a preoperative screening. *Clin Exp Allergy* 1999;29(1):72-5.