

ALERGIA AOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Maria Isabel MASCARENHAS, Susana Lopes da SILVA, Ana MENDES,
Amélia Spínola SANTOS, Elisa PEDRO, Manuel Pereira BARBOSA

RESUMO

Os anestésicos locais são fármacos usados frequentemente em procedimentos cirúrgicos e dentários. As reacções adversas aos anestésicos locais são raras e as reacções de hipersensibilidade (Incluídas nas anteriores) são ainda mais raras. No entanto, são uma das principais causas de referência de doentes à Imunoalergologia por suspeita de hipersensibilidade a fármacos, depois dos betalactâmicos e dos anti-inflamatórios não esteróides. Faz-se uma revisão das reacções de hipersensibilidade aos anestésicos locais, apresentando-se uma proposta de estudo diagnóstico das mesmas.

SUMMARY

HYPERSENSITIVITY TO LOCAL ANESTHETICS

Local anesthetics (LA) are frequently used in medical and surgical and dental procedures. Adverse reactions to LA are rare, and hypersensitivity reactions are very rare. Nevertheless, they are the third more frequent cause of referral to Allergy Clinics due to drug allergy, after betalactamic antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory agents. In this paper we review hypersensitivity reactions to LA and propose a diagnostic approach to them.

M.I.M., S.L.S., A.M, A.S.S.,
E.P., M.B.: Serviço de Imunoalergologia. Hospital de Santa Maria (CHLN). Lisboa

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais (AL) são usados na actividade clínica desde há cerca de 125 anos, altura em que foram feitas as primeiras descrições dos efeitos da cocaína em procedimentos cirúrgicos^{1,2}. A primeira referência a uma reacção alérgica aos AL data de 1920, com a descrição de Mook da dermatite de contacto nas mãos de um dentista após manipulação de apotesina (análogo da procaína)¹.

Quando ocorre uma reacção adversa após a administração de AL, o doente é habitualmente classificado como *alérgico*, condicionando tratamentos futuros. No entanto, apesar do uso corrente em procedimentos cirúrgicos e dentários, com aplicação de milhões de injeções de AL diárias em todo o mundo, as reacções adversas são raras. As reacções de hipersensibilidade são muito raras (< 1% das reacções adversas), e destas, existem poucas reacções mediadas por IgE documentadas na literatura⁴⁻¹¹.

Neste trabalho faz-se uma revisão das reacções de hipersensibilidade aos AL e propõe-se um algoritmo de avaliação que permita oferecer ao doente o diagnóstico e um fármaco alternativo seguro.

FARMACOLOGIA

Os AL induzem anestesia por inibição da excitação das terminações nervosas ou por bloqueio da condução dos nervos periféricos, ligando-se de forma reversível aos canais de sódio da membrana inactivando-os e impedindo a entrada de sódio, necessária à despolarização das células

nervosas e, conseqüentemente, à propagação do impulso nervoso. O início, a potência e a duração da acção do AL são variáveis e dependem das propriedades de cada fármaco (ex: quanto mais hidrofóbico maior a potência e a duração de acção)¹². A maior duração de acção também depende de 1) ligação às proteínas; 2) associação com vasoconstrictores (ex: adrenalina); 3) resistência à hidrólise (as ligações éster são mais facilmente hidrolisadas que as ligações amida)³.

Na sua estrutura molecular distinguem-se três porções: um anel aromático (lipofílico), uma cadeia intermédia e um grupo amina (hidrofílico) (figura 1).

De acordo com a natureza da cadeia intermédia (amido ou éster) consideram-se dois grupos de AL: ésteres e amidas (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação dos anestésicos locais quanto à estrutura química

Amidas	Ésteres	Outros
Lidocaína	Cocaína	Cloreto de Etilo
Mepivacaína	Tetracaína	
Bupivacaína	Procaína	
Prilocaína	Oxibuprocaína	
Ropivacaína	Benzocaína	
Articaína	Clorprocaína	
Cinchocaína	Isobucaína	

Adaptado de Nettis E¹⁵

Os ésteres são metabolizados pelas pseudocolinesterases séricas em ácido para-aminobenzoico (PABA). Este composto tem um potencial alergénico conhecido, sendo as reacções alérgicas mais frequentes neste grupo de AL.

As amidas têm metabolização hepática, não dão origem ao PABA e as reacções alérgicas com este grupo são muito mais raras^{3,13}.

REACÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

De acordo com a presença ou ausência de um mecanismo imunológico de base, as reacções de hipersensibilidade dividem-se, respectivamente, em alérgicas e não alérgicas.

As reacções alérgicas são classificadas de acordo com o mecanismo

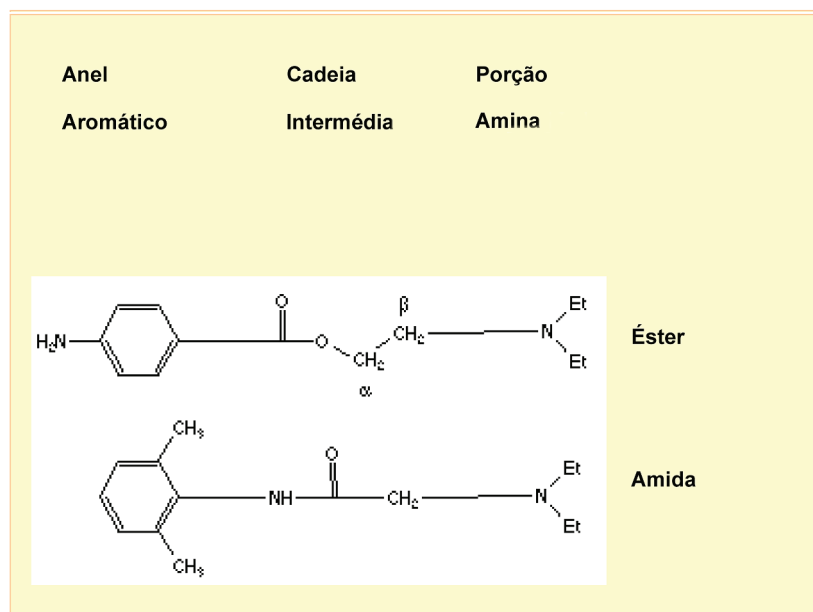


Fig. 1 – Estrutura química dos anestésicos locais

imunológico em reacções mediadas por IgE, reacções citotóxicas, reacções mediadas por complexos imunes e reacções me-diadas por células T (respectivamente tipos I, II, III e IV da classificação de Coombs)^{3,14}.

No contexto dos AL, as reacções de hipersensibilidade descritas mais frequentemente são de tipo I e de tipo IV:

Tipo I: hipersensibilidade imediata, IgE mediada. Caracteriza-se pela libertação de histamina e outros mediadores dos mastócitos e basófilos, após ligação do alergeno a pelo menos duas moléculas de IgE na superfície destas células. A libertação destes mediadores induz aumento da permeabilidade vascular e contracção do músculo liso, que se traduz na clínica por urticária, angioedema, broncospasma ou hipotensão. A gravidade é condicionada pela quantidade e tempo de exposição ao alergeno e da via de administração. Geralmente ocorre segundos a minutos após exposição ao alergeno, mas pode surgir até 4 h depois³.

Tipo IV: reacções mediadas por linfócitos T, de início mais tardio (ex: dermatite de contacto), em que ocorre sensibilização após exposição dos linfócitos T ao alergeno apresentado pelas células de Langerhans. A re-exposição provoca a libertação de citocinas pelas células T de memória, com activação de células T efectoras, células endoteliais e queratinócitos. As manifestações surgem 24 a 48h após a exposição, mas podem ser detectadas horas após a administração do fármaco.

Certos compostos adicionados como conservantes (parabenos, sulfitos) podem ser os alérgenos em causa³.

A reactividade cruzada é frequente entre compostos do mesmo grupo, mas rara entre ésteres e amidas^{1,3}.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

A maioria das reacções adversas aos AL não resulta de hipersensibilidade, pelo que devemos considerar outros tipos de reacções mais frequentes, cujas manifestações se podem confundir com as das reacções de hipersensibilidade^{15,16}:

1. Tóxicas: ocorrem quando é usada uma dose excessiva de AL ou quando é feita administração intravascular acidental.

1.1. SNC: hiperactividade (ansiedade, parestesias, convulsões, tremores); com doses maiores ocorre depressão do SNC, podendo levar a coma nos casos mais graves.

1.2. Cardiovascular: disritmias, hipotensão.

2. Psicossomáticas: São as reacções mais frequentes. Não estão relacionadas com o fármaco e implicam envolvimento do sistema nervoso autónomo. Incluem tonturas, palidez, sudorese, hiperventilação com dis-

pneia, bradicardia, *sensação de aperto na orofaringe*, parestesias.

3. Idiossincrásicas: relacionadas com deficiências enzimáticas; são dose-dependentes (ex: uso de ésteres em indivíduos com défice de pseudocolinesterases).

4. Alergia ao látex, resultante do contacto com luvas ou outros materiais cirúrgicos e com látex contido no anestésico (tampa do recipiente).

5. Angioedema hereditário (deficiência de C1 inibidor esterase): apesar de muito raro pode induzir angioedema local com envolvimento laríngeo após manipulação cirúrgica ou dentária, pelo que este diagnóstico deve ser excluído.

6. Toxicidade da epinefrina: taquicardia, taquipneia, hipertensão, arritmias (incluindo fibrilhação ventricular), tremores, sudorese, cefaleias.

TERAPÊUTICA

Quando estamos perante uma possível reacção alérgica a um AL, o procedimento em curso deve ser suspenso de imediato. Por vezes, a terapêutica deve ser instituída mesmo antes da confirmação diagnóstica, sobretudo nos casos de reacções sistémicas graves (anafilaxia).

Na figura 2 apresenta-se o protocolo de actuação no tratamento de reacções adversas indicado pela *Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI)*.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O objectivo do estudo alergológico quando ocorrem reacções com AL é, não só confirmar o diagnóstico de uma reacção alérgica ao fármaco, mas sobretudo fornecer ao doente e ao médico assistente um AL alternativo que seja seguro.

1. História Clínica

Deve ser fornecida informação quanto ao fármaco usado, dose e via de administração, motivo de administração, presença de conservantes e/ou vasoconstrictores. É de extrema importância a descrição da reacção, o seu início e duração. Deve haver informação quanto a alergias medicamentosas conhecidas, reacções alérgicas ou adversas no passado e com que fármacos, bem como patologias e medicações concomitantes.

2. Testes *in vivo*

2.1. Testes cutâneos em picada: são reprodutíveis e seguros. Têm alto valor preditivo negativo na hipersensibilidade imediata³. São realizados com a solução comercial não diluída e sem vasoconstrictor

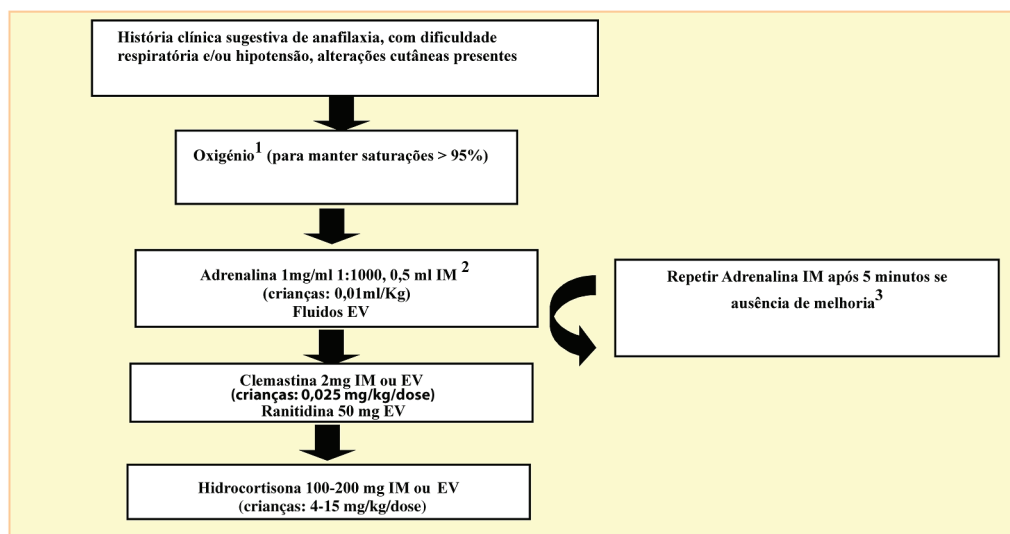


Fig. 2 – Protocolo de tratamento de reacções adversas a fármacos:
 1. Salbutamol se broncoespasmo; 2. Glicagina se medicação concomitante com β-bloqueante, 3. Adrenalina EV (1:10 000) se choque refractário; EV: endovenoso; IM: intramuscular – Adapt. Simons ER et al²³

do AL em causa, bem como dos AL propostos como alternativas. No entanto, se houver suspeita de reacção grave, podem ser usadas diluições (começando com 1/1000 ou 1/10000). Deve ser sempre feito controlo positivo (histamina) e controlo negativo (solução salina). Deve também ser feito o teste em picada com extracto de látex, para exclusão de sensibilização.

2.2. Testes cutâneos intradérmicos: são actualmente pouco usados, dado o elevado número de falsos positivos relacionado com o potencial irritativo do fármaco e da administração intradérmica^{3,15}.

2.3. Testes epicutâneos: são úteis quando se suspeita de uma reacção de hipersensibilidade tardia (tipo IV). Devem ser realizados de acordo com as normas da *European Society of Contact Dermatitis* para o estudo das reacções adversas cutâneas a fármacos^{17,18}. Doentes com suspeita de reacção de hipersensibilidade retardada a AL devem ser testados com os AL do grupo éster e amida mais correntes. É frequente a sensibilização devido ao uso tópico de cremes antihemorroidários ou loções para queimaduras solares que contêm AL na sua composição³.

3. Prova de provocação

É considerada a *gold standard* para diagnosticar ou excluir hipersensibilidade a um fármaco.

A prova de provocação consiste na administração subcutânea seriada de doses crescentes do AL e deve ser realizada sempre sob vigilância médica especializada. Existem

vários protocolos de provocação. O recomendado e aceite pela EAACI é proposto por Vervloet et al¹⁹, apresentado no Quadro 2. Se a prova de provocação for negativa (isto é, se não houver qualquer reacção imediata ou tardia), o AL é considerado seguro.

As indicações e contraindicações indicadas pela EAACI para a realização das provas de provocação são as seguintes²⁰:

Indicações

- A. excluir hipersensibilidade em doentes com sintomas inespecíficos ou com história não sugestiva de hipersensibilidade
- B. estabelecer um fármaco alternativo seguro em doentes com hipersensibilidade comprovada
- C. excluir reactividade cruzada de fármacos relacionados em doentes com hipersensibilidade comprovada
- D. estabelecer o diagnóstico quando a história é sugestiva de hipersensibilidade, mas os testes cutâneos e *in vitro* são negativos, não conclusivos ou não estão disponíveis.

Contra-indicações:

- A. Gravidez
- B. Patologia concomitante (infecções agudas, asma não controlada, patologia cardíaca, hepática, renal)
- C. Reacções cutâneas graves (ex: vasculite, dermatite)

Quadro 2 – Protocolo da prova de provocação com AL

Tempo (minutos)	Procedimento
0	Testes cutâneos em picada*
15	0,1 ml sc

Adapt. Vervloet D et al¹⁹
 * Solução comercial de AL, sem vasoconstritor sc: subcutâneo

exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica...)

D. Reacções sistémicas graves (anafilaxia)

Quando se suspeita de uma reacção alérgica grave (anafilaxia), o estudo diagnóstico deve ser iniciado com um fármaco de um grupo diferente. Quando a reacção é de baixa gravidade e pouco sugestiva de causa alérgica, deve ser estudado o AL usado na reacção. É importante conhecer os AL mais usados na prática clínica e disponíveis no nosso país (lidocaína, ropivacaína, articaína, ...).

Em determinados doentes com manifestações subjectivas, sobretudo com ambos os grupos de AL, está indicada a realização de prova com placebo.

4) Testes *in vitro*:

Para o estudo *in vitro* das reacções de hipersensibilidade imediata aos AL estão disponíveis o teste de estimulação celular por alergénios (CAST – cellular allergen stimulation test) para a lidocaína e o teste de activação de basófilos (TAB).

Em ambos os métodos, os leucócitos do sangue periférico são expostos ao alergénio (neste caso, ao AL). Seguidamente, é avaliada a activação celular, de acordo com o teste:

1. TAB: a activação dos basófilos pelo alergénio provoca, além da libertação de mediadores como a histamina, o aumento da expressão de marcadores de activação na superfície celular (nomeadamente CD63). Estes marcadores podem ser determinados por citometria de fluxo, usando anticorpos monoclonais anti-IgE e anti-CD63.

2. CAST: os basófilos activados após exposição ao alergénio, libertam sulfolipocotrienos (LTC4, LTD4,

LTE4) que podem ser determinados por ELISA.

A especificidade, sensibilidade e valor predictivo destes métodos para os AL não estão completamente estabelecidos, não sendo usados habitualmente na prática clínica para diagnóstico das reacções de hipersensibilidade aos AL³.

CONCLUSÃO

Na avaliação de um doente com reacção adversa a um fármaco, a descrição pormenorizada da reacção (incluindo sintomas, fármaco usado, relação com administração do fármaco, necessidade de terapêutica) é de extrema importância. Com estes dados, é possível fazer a distinção entre prováveis reacções de hipersensibilidade e outros tipos de reacções adversas (descritas acima), para ser feita uma correcta referenciação dos doentes.

Perante a dificuldade no diagnóstico quando há suspeita de uma reacção alérgica aos AL, o objectivo é realizar um estudo diagnóstico que nos permita fornecer ao doente um fármaco que seja seguro. Para tal, propomos um algoritmo de avaliação (figura 3) dos doentes com história de reacção de hipersensibilidade a AL. Quando há suspeita de uma reacção imediata devem ser realizados testes cutâneos em picada seguidos da prova de provocação com o AL em causa ou alternativo.

Se o quadro é sugestivo de uma reacção tardia (tipo IV)

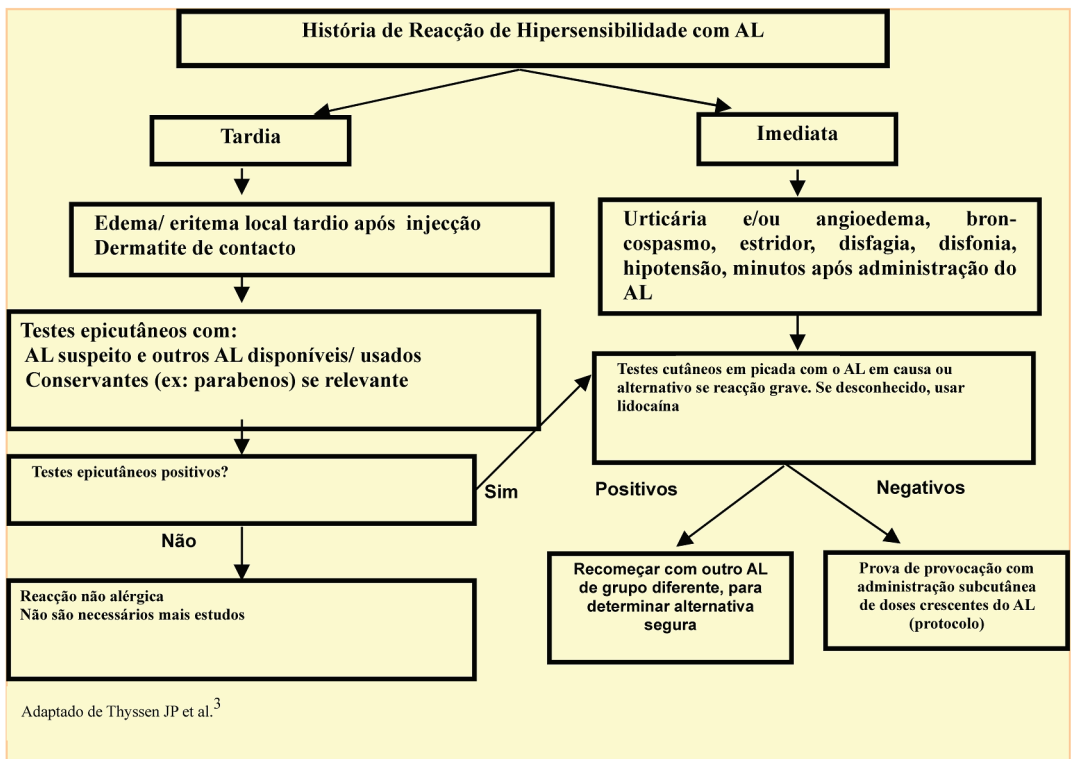


Fig. 3 – Algoritmo de avaliação de doentes com história suspeita de reacção de hipersensibilidade a AL

propõe-se a realização de testes epicutâneos que incluam os AL ésteres e amidas mais usados.

A sensibilização ao látex deve ser sempre excluída pela história clínica e realização de testes cutâneos.

Apesar do algoritmo proposto, a abordagem deve ser sempre individualizada para cada doente.

É importante recordar que as reacções alérgicas aos AL são muito raras (sobretudo anafilaxia), mas dado o risco de vida inerente, todos os profissionais de saúde devem estar aptos a identificá-las e instituir o tratamento adequado.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. FINUCANE BT: Allergies to local anesthetics – the real truth. *Can J Anesth* 2003;50(9):869-874
2. CHEN AH: Toxicity and Allergy to local anesthesia. *Journal of the California Dental Association* 1998
3. THYSSEN JP, MENNÉ T, ELBERLING J, PLASCHKE P, JOHANSEN JD: Hypersensitivity to local anesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis* 2008; 59:69-78
4. CUESTA-HERRANZ J, DE LAS HERAS M, FERNANDEZ M et al: Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide Group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(3):427-8
5. WARRINGTON RJ, MCPHILLIPS S: Allergic reaction to local anesthetic agents of the amide group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(6Pt1):855
6. AÑIBARRO B, SEOANE F: Adverse reactions to lidocaine. *Allergy* 1998;53(7):717-8
7. MORAIS ALMEIDA M, GASPARA, MARINHO S, ROSADO PINTO J: Allergy to local anesthetics of amide group with tolerance to procaine. *Allergy* 2003;58(8):827-8
8. NOORMALIN A, SHAHNAZ M, ROSMILAH M, MUJAHID SH, GENDEH BS: IgE-mediated hypersensitivity reaction to lignocaine- a case report. *Trop Biomed* 2005;22(2):179-183
9. PRIETO A, HERRERO T, RUBIO M et al: Urticaria due to mepivacaine with tolerance to lidocaine and bupivacaine. *Allergy* 2005;60(2):261-2
10. GONZALEZ-DELGADO P, ANTÓN R, SORIANO V, ZAPATER P, NIVEIRO E: Cross-reactivity among amide-type local anesthetics in a case of allergy to mepivacaine. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(5):311-3
11. VENEMALML, DEGERBECK F, SMITH W: IgE-mediated reaction to mepivacaine. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(4):1058-9
12. SMITH DW, PETERSON MR, DEBERARD SC: Local anesthesia: topical application, local infiltration and field block. *Postgraduate Medicine* 1999;106(2):57-66
13. EGGLESTON ST, LUSH LW: Understanding allergic reactions to local anesthetics. *Ann Pharmacotherapy* 1996;30:851-7
14. VERVLOET D, DURHAM S: Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316:1511-4
15. NETTIS E, NAPOLIG, FERRANNINIA, TURSIA: The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:402-5
16. The Diagnosis and Management of Anaphylaxis: XVIII. Local Anesthetics. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S465-528
17. BARBAUD A, GONÇALO M, BRUYNZEEL D, BIRCHER A: Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45:321-8
18. BARBAUD A: Drug patch in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209:209-216
19. VERVLOET D, PRADAL M: *Drug Allergy*. Sundbyberg: S-M Ewert 1992
20. ABERER W, BIRCHER A, ROMANO A et al: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-863
21. SANTOS AS: Alergia a fármacos e cirurgia. *Rev Port Imunoalergol* 2002;10(3):199-200
22. FARIA E, SANTOS AS, RODRIGUES J: Alergia a Fármacos *in* Todo Bom A. *Atlas de Imunoalergologia; Euromédice* 2004:177-188
23. SIMONS ER, GU X, SIMONS KJ: Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):871-3