



REVISÕES NARRATIVAS

Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) – Parte I: tratamento e orientação pós-crise[☆]



Maria Anita Costa Spindola ^{ID a,b}, Dirceu Solé ^{ID c,d}, Marcelo Vivolo Aun ^{ID d,e,f},
Liana Maria Tôrres de Araújo Azi ^{ID b,g,*}, Luiz Antonio Guerra Bernd ^{ID d},
Daniela Bianchi Garcia ^{ID b,h}, Albertina Varandas Capelo ^{ID d,i},
Débora de Oliveira Cumino ^{ID b,j}, Alex Eustáquio Lacerda ^{ID c,d},
Luciana Cavalcanti Lima ^{ID d,k}, Edelson Flávio Morato ^{ID a},
Rogean Rodrigues Nunes ^{ID b,l}, Norma de Paula Motta Rubini ^{ID d,i},
Jane da Silva ^{ID a,d}, Maria Angela Tardelli ^{ID b,c}, Alexandra Sayuri Watanabe ^{ID d,f},
Erick Freitas Curi ^{ID b,m} e Flavio Sano ^{ID d,n}

^a Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Florianópolis, SC, Brasil

^b Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, Brasil

^c Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

^d Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Brasil

^e Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^f Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil

^g Universidade Federal da Bahia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, BA, Brasil

^h Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

ⁱ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^j Hospital Infantil Sabará, São Paulo, SP, Brasil

^k Instituto Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil

^l Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Departamento de Anestesia, Fortaleza, CE, Brasil

^m Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

ⁿ Hospital Nipo-Brasileiro, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 2 de dezembro de 2019; aceito em 20 de junho de 2020

Disponível na Internet em 17 de setembro de 2020

[☆] Este documento também foi publicado em Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. DOI: 10.5935/2526-5393.20190051 com o consentimento de autores e editores.

* Autor para correspondência.

E-mail: liana.araujo@ufba.br (L.M. Azi).

PALAVRAS-CHAVE

Alergia e imunologia;
Hipersensibilidade;
Anafilaxia;
Período
perioperatório

KEYWORDS

Allergy and
immunology;
Hypersensitivity;
Anaphylaxis;
Perioperative period

Resumo: Especialistas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) interessados no tema anafilaxia perioperatória reuniram-se com o objetivo de intensificar a colaboração entre as duas sociedades no estudo desse tema e elaborar um documento conjunto que possa guiar os especialistas de ambas as áreas. O objetivo desta série de dois artigos foi mostrar as evidências mais recentes alicerçadas na visão colaborativa entre as sociedades. Este primeiro artigo versará sobre as definições mais atuais, formas de tratamento e as orientações após a crise no perioperatório. No próximo artigo serão discutidos os principais agentes causais e a condução da investigação com testes apropriados. © 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Update on perioperative hypersensitivity reactions: joint document of the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) and Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) – Part I: post-crisis guidelines and treatment

Abstract Experts from the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) and the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) interested in the issue of perioperative anaphylaxis, and aiming to strengthen the collaboration between the two societies, combined efforts to study the topic and to prepare a joint document to guide specialists in both areas. The purpose of the present series of two articles was to report the most recent evidence based on the collaborative assessment between both societies. This first article will consider the updated definitions, treatment and guidelines after a perioperative crisis. The following article will discuss the major etiologic agents, how to proceed with the investigation, and the appropriate tests.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As reações de hipersensibilidade no período perioperatório são motivo de grande preocupação para os anestesiológicos. Todos os dias, a cada procedimento sob anestesia, são administrados, sequencialmente, diversos agentes que podem desencadear reações alérgicas de maior ou menor gravidade. É difícil traçar uma estimativa de incidência desses eventos devido à heterogeneidade dos estudos e variedade de medicações utilizadas entre os países. Acredita-se que a incidência de reações de hipersensibilidade perioperatórias variem entre 1:353 a 1:18.600 procedimentos.^{1,2}

A mortalidade é mais alta do que em anafilaxias de outras causas e varia de 3% a 9%.³ No Brasil, um estudo transversal realizado por meio de resposta a um questionário (embora sem posterior investigação) apontou uma incidência de anafilaxia mais alta, de 7:10.000 anestésias, maior do que a citada anteriormente na literatura.⁴ O maior fator de risco para uma reação de hipersensibilidade perioperatória é uma reação anterior não corretamente investigada.^{5,6} Para conduzir essa investigação, a interação entre anestesiológicos, alergistas e imunologistas é de primordial importância.

Poucos países apresentam uma abordagem organizada para diagnóstico, tratamento e investigação de reações suspeitas de alergia no período perioperatório, com a publicação de orientações conjuntas que possam guiar ambas as especialidades.^{7,8}

Método

Foi realizada pesquisa na base de dados PubMed, nos idiomas inglês, francês, espanhol e italiano, dos últimos 20 anos, com a combinação dos termos “perioperatório”, “anafilaxia”, “manuseio”, “tratamento”, “protocolos”, “anestesia”, “alergia” e “hipersensibilidade”. Os artigos foram selecionados de acordo com a sua relevância e atualidade clínica.

Nomeclatura

A nomenclatura em medicina é alterada ao longo do tempo, de acordo com a aquisição de nova realidade científica.⁶ A questão do emprego de nomenclatura correta para pesquisa e planejamento de ações globais de saúde é de enorme relevância, ainda mais ao se tratar de reações de hipersensibilidade a drogas, um problema de saúde em expansão em todo o mundo.

Assim, a Organização Mundial de Saúde (WHO), na sua Classificação Internacional de Doença WHO ICD-11, já trará avanços como o uso pioneiro da subseção de hipersensibilidade a drogas.⁹ Esse cuidado poderá traduzir-se em um melhor registro até mesmo de casos fatais.¹⁰

A nomenclatura utilizada neste trabalho está de acordo com a nomenclatura revisada de alergia.¹¹ Termos obsoletos (como, por exemplo, anafilactoide) devem ser abandonados

por não estarem em harmonia com a classificação e novos conceitos de mecanismos.¹² Dessa forma, os conceitos utilizados neste artigo obedecem às definições propostas por Johansson e colaboradores, 2004:¹¹

Hipersensibilidade: Sinais ou sintomas reprodutíveis, iniciados por exposição a um estímulo definido, em doses toleradas por indivíduos normais.

Alergia: Reação de hipersensibilidade desencadeada por mecanismo imunológico específico.

Anafilaxia: Reação de hipersensibilidade grave, sistêmica ou generalizada, com risco à vida.

O termo alergia só deve ser empregado se um mecanismo IgE ou IgG mediado, ou imunocomplexo relacionado ao complemento puder ser comprovado. Embora possa parecer paradoxal, pode-se empregar a expressão anafilaxia não alérgica para os casos em que esses mecanismos não puderam ser comprovados.¹¹

Adultos

Aspectos clínicos e classificação da gravidade

A diversidade de apresentações clínicas de hipersensibilidade perioperatória são resultado dos diferentes mecanismos patofisiológicos nela envolvidos, imunológicos ou não imunológicos, aliados às comorbidades e às doenças que determinaram a cirurgia. A variabilidade desses arranjos constitui-se um desafio para o anestesiológico que está atendendo o paciente.

Em virtude das questões éticas que impedem a indução de anafilaxia em humanos, da variabilidade e da liberação em conjunto dos mediadores da anafilaxia, é muito difícil especificar os efeitos de cada mediador em particular.^{7,12}

A partir de alguns efeitos de seus principais mediadores até agora conhecidos, porém, pode-se esperar sinais e sintomas da anafilaxia. Há evidências de que histamina, leucotrienos e Fator Ativador de Plaquetas (PAF) estejam envolvidos na vasodilatação, extravasamento capilar e broncoespasmo.¹²

O diagnóstico presuntivo de uma reação de hipersensibilidade é clínico, com base no aparecimento de manifestações afetando primariamente os sistemas cardiovascular, respiratório e tegumentar. A apresentação particular dependerá do arranjo entre a ação farmacológica decorrente das várias substâncias em sequência, a liberação de mediadores e a condição prévia do paciente.

A escala clínica, apresentada em 1977 no estudo sobre coloides,¹³ foi adaptado pela Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) e permanece como um guia valioso para classificar a gravidade da reação de acordo com a intensidade do quadro clínico (tabela 1).¹⁴⁻¹⁶

No período perioperatório, os sinais cardiovasculares e respiratórios podem ser rapidamente progressivos.¹⁷ O colapso cardiovascular pode ser a única manifestação e a parada cardiorrespiratória, o evento inicial.¹⁸ A ausência de sinais cutâneos (eritema generalizado, urticária) não descarta o diagnóstico,³ pois podem aparecer apenas quando a perfusão for restabelecida.⁷ Quando houver hipotensão ou taquicardia como sinais isolados, inesperados e que não respondem ao tratamento habitual, deve-se suspeitar de possível reação de hipersensibilidade. Pacientes com

Tabela 1 Classificação da gravidade e sinais clínicos da anafilaxia^{14,15,16}

Gravidade	Sinais clínicos
Grau I	Sinais cutaneomucosos generalizados: eritema, urticária, com ou sem edema.
Grau II	Agravo multivisceral moderado com sinais cutaneomucosos, hipotensão arterial (queda sistólica > 30%), taquicardia (> 30%), hiper-reatividade brônquica (tosse, dificuldade ventilatória).
Grau III	Agravo multivisceral grave, ameaçador à vida, requerendo terapêutica específica: colapso cardiovascular, taquicardia ou bradicardia, arritmias, broncoespasmo. Sinais cutâneos ausentes ou que aparecem após correção da pressão arterial.
Grau IV	Parada cardiorrespiratória.

doença cardíaca preexistente ou em uso de betabloqueadores estão mais propensos a desenvolverem hipotensão grave ou choque.¹⁵ A bradicardia também pode ocorrer.¹⁹ O início da bradicardia pode estar relacionado a rápido extravasamento vascular, com subsequente hipovolemia e reflexo de Bezold-Jarish.²⁰

Associados a reações de hipersensibilidade imediata, podem ocorrer eventos coronarianos agudos, denominados angina alérgica ou síndrome de Kounis, decorrentes da liberação de mediadores pelos mastócitos cardíacos.^{21,22}

Embora o broncoespasmo seja mais comum em pacientes com hiper-reatividade de vias aéreas de base, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou obesidade,⁷ em relato de série de pacientes com história de asma e anafilaxia intraoperatória, os resultados da regressão logística permitiram sugerir que o broncoespasmo durante a anestesia deve ser atribuído também à anafilaxia, e não exclusivamente à história de asma do paciente. Além disso, verificou-se também que não era a incidência de broncoespasmo que estava aumentada, mas sim a gravidade das reações.²³

No início de um quadro de hipersensibilidade, é muito difícil prever a velocidade de progressão ou a intensidade da reação.²⁴ Por essa razão, o diagnóstico precoce presuntivo na vigência de hipotensão e broncoespasmo não responsivos às medidas habituais ou de parada cardíaca inesperada para aquele quadro ou momento cirúrgico deve ser considerado,^{25,26} e o raciocínio para o diagnóstico diferencial, iniciado.

Podemos dizer que as reações IgE-mediadas são associadas a maior gravidade, mas isoladamente, não é possível definir se uma reação foi mediada por IgE ou não foi baseada na gravidade inicial.²⁴

As reações Grau III e IV, multissistêmicas, preenchem os critérios de anafilaxia, de risco à vida e muito provavelmente são mediadas por IgE.^{15,27}

Tabela 2 Diagnóstico de anafilaxia perioperatória²⁸

Fatores que podem contribuir para o retardo do diagnóstico	Paciente anestesiado não relata mal-estar, tonturas e prurido. Campos cirúrgicos recobrimo o paciente dificultam avaliação cutânea (eritema, máculas/pápulas, angioedema). Taquicardia e aumento de resistência de VAs podem confundir-se com anestesia superficial. Hipotensão arterial (efeito de bloqueios no neuroeixo, ação de anestésicos IV ou inalatórios). Condições intrínsecas do paciente (asmático que apresenta broncoespasmo, choque hemorrágico em politraumatizado).
--	---

VAs, vias aéreas; IV, via intravenosa.

Diagnóstico diferencial

Alguns aspectos clínicos da reação de hipersensibilidade podem mimetizar alguns outros, decorrentes da anestesia ou do intraoperatório, tais como nível inadequado de anestesia, hipovolemia e hemorragia decorrente de lesão vascular, que podem não ser prontamente identificados.

O diagnóstico diferencial com condições não relacionadas à hipersensibilidade pode ser dificultado por fatores listados na [tabela 2](#).²⁸

Dentre várias condições que podem se confundir com hipersensibilidade, algumas estão as listadas na [tabela 3](#). Além disso, a relação temporal pode fornecer alguns indícios ([tabela 4](#)).

Tratamento imediato (em anestesia)

Os pilares do tratamento de uma reação de hipersensibilidade imediata são: reconhecimento precoce; adrenalina em doses adequadas; e reposição adequada do volume intravascular.⁷

O diagnóstico é presuntivo, com base em sinais clínicos, como já citado. Independentemente do mecanismo, se IgE é dependente ou não, no início de um quadro de anafilaxia, são difíceis de prever a velocidade de progressão e a gravidade do quadro. A fatalidade pode ocorrer em minutos,^{7,24} razão pela qual não se deve esperar o comprometimento multissistêmico para iniciar o tratamento ([tabela 5](#)).³²

Adrenalina

A adrenalina é a única medicação que reduz hospitalização e morte em caso de reação anafilática (202). Cogita-se que a supressão da liberação de mediadores pelos mastócitos e basófilos, um de seus efeitos beta-adrenérgicos, explicaria sua indicação precisa.³² Quanto ao uso de adrenalina em pacientes com doença cardiovascular, faz-se necessário recordar que o coração é órgão-alvo na anafilaxia. Os mastócitos estão presentes no miocárdio e na íntima das artérias coronarianas. A liberação de histamina, leucotrie-

nos e prostaglandinas pode ocasionar espasmo coronariano, sendo possível a ocorrência de infarto de miocárdio, arritmias ou ambos,³³ mesmo que a adrenalina não tenha sido administrada.³⁴ Assim, não há contraindicação absoluta ao uso de adrenalina em anafilaxia em qualquer situação.³⁵

A parada cardiorrespiratória ocorre em até 5 minutos nos casos de anafilaxia iatrogênica,³⁶ portanto, não se deve aguardar o agravamento do quadro para iniciar o tratamento. Ainda que os anestesiologistas sejam especialistas habituados ao uso diário de adrenalina intravenosa (IV) e em infusão, o uso de adrenalina intramuscular (IM) é recomendado por consensos sobre anafilaxia perioperatória enquanto se espera o preparo da diluição, da monitorização, ou caso tenha ocorrido perda do acesso venoso.^{7,26}

É importante lembrar que iniciar o tratamento com adrenalina IM alia rapidez e segurança com menor risco de sobredose,³⁷ e esses são fatores importantes para o desfecho, visto que em grandes séries sobre fatalidades em anafilaxia, somente 23% dos pacientes que foram a óbito haviam recebido adrenalina antes da parada cardíaca.³⁸ O local para aplicação da adrenalina é na coxa, no terço médio do músculo vasto lateral.²⁶

Qualquer que seja a via empregada, a dose de adrenalina deve ser expressa em microgramas, e não em razão (1:1000), fator que tem sido identificado como fonte de erro na administração de medicamentos.^{32,39} O tratamento das reações de hipersensibilidade imediata no período perioperatório está sumarizado nas [tabelas 6 e 7](#).

Há diversos métodos para diluição correta de adrenalina; o seu conhecimento deve fazer parte dos protocolos de treinamento para anafilaxia perioperatória.⁷ A única apresentação disponível no Brasil para a adrenalina contém 1000 µg.mL⁻¹.

Algumas publicações recentes, realizadas por grupos nacionais^{26,30,40} ou multinacionais,^{7,25} recomendam um “kit anafilaxia” que contenha folhetos/cartões com, entre outros:

- Algoritmos simples para tratamento;
 - Diagnóstico diferencial;
 - Esquemas de doses, vias e diluição de adrenalina e outros vasopressores;
 - Instruções para obtenção de amostras sanguíneas (tipo de tubo, instruções de como e para onde encaminhá-las); e
 - Ficha para anotação das medicações/medidas tomadas.
- Algumas orientações sobre esse consenso foram elaboradas nos moldes dessas recomendações acima, e algumas delas devem ser enfatizadas:

1. No grau I SFAR não há indicação imediata do uso de adrenalina. Deve-se permanecer alerta, pois na suspeita de agravamento, o tratamento precoce deve ser instituído.²⁶
2. São sinais de agravamento, para adultos:²⁶

- Pressão Arterial Sistólica (PAS) < 60 mmHg.²⁶ Recomenda-se iniciar compressão cardíaca com PAS < 50 mmHg;
- Taqui ou bradiarritmias com risco à vida;
- Saturação de oxigênio < 90%;
- Grande dificuldade para insuflação pulmonar;
- Pressão inspiratória > 40 cm H₂O;
- EtCO₂ baixo. É considerado uma estimativa de baixo débito cardíaco e tem sido utilizado como preditor de gra-

Tabela 3 Diagnóstico diferencial de hipersensibilidade durante o período intraoperatório. Adaptado de ^{15,26,27}

Vias aéreas	Circulação	Cutâneo
<i>Superiores</i> Intubação orotraqueal traumática Angioedema por uso de inibidores da ECA Angioedema hereditário (raro)	<i>Hipovolemia</i> <i>Sepse</i>	<i>Sinais restritos à pele</i> Liberação direta de histamina
<i>Inferiores</i> Aspiração do conteúdo gástrico Asma de difícil controle	<i>Drogas</i> Anti-hipertensivos Antidepressivos tricíclicos Inibidores da recombinação de serotonina <i>Vasodilatação</i> Causada por anestésicos Causada por bloqueios de neuroeixo <i>Síndrome do cimento ósseo</i> <i>Embolia</i> Trombótica Amniótica <i>Vasovagal</i>	<i>Exacerbação de urticária crônica</i> Por inibidores COX-1? Mastocitose? Urticária pelo frio?

ECA, enzima conversora da angiotensina; COX, cicloxigenase.

Tabela 4 Possíveis desencadeantes da reação de hipersensibilidade no período intraoperatório, de acordo com a relação temporal. Adaptado de ^{29,30,31}

Indução anestésica	Até 30 minutos da indução	Após 30 minutos da indução	Término da cirurgia
Agentes de indução – bloqueadores neuromusculares	Látex	Produtos do sangue	Anti-inflamatórios não esteroidais
	Coloides	Cimento ósseo com antibiótico	Opioides
Antibióticos	Contrastes	Liberação do torniquete	Agentes de reversão dos anestésicos
Cateteres endovenosos impregnados	Corantes (azuis) Clorexidina Outras vias de exposição que não endovenosa		

Tabela 5 Conduta relacionada à gravidade^{12,28}

Deve-se administrar adrenalina por via IM - até diluir, monitorizar ou obter acesso venoso.			
Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Avaliar progressão	Adrenalina IM 200-300 µg	Adrenalina IM 500 µg	Adrenalina IV 1 mg (<i>bolus</i>) Protocolo de RCP vigente
Angioedema de face?	IV 10-20 µg (<i>bolus</i>)	IV 100-200 µg (<i>bolus</i>)	
Edema de laringe?	Repetir em 2 min	Repetir em 2 min	
Fluidoterapia 20 mg.kg ⁻¹ (<i>bolus</i>). Repetir. Cristalóide, não coloide.			
Adrenalina IM: músculo vasto lateral/terço médio. ²⁸			
À suspeita de edema de vias aéreas, considerar IOT precoce. ²⁸			
Iniciar massagem cardíaca quando PAS < 50 mmHg. ¹²			
Considerar massagem cardíaca quando EtCO ₂ < 20 mmHg (3 kPa). ¹²			
Coletar amostra de sangue (tubo seco) para dosagem de triptase até 1 h após início do quadro. (1-4 h). Se possível 2-4 h após início do quadro.			

IM, intramuscular; IOT, intubação orotraqueal; PAS, pressão arterial sistólica; EtCO₂, CO₂ ao final da expiração.

Tabela 6 Tratamento imediato da anafilaxia. Adaptado de^{7,26,30,40}

Diagnóstico precoce	Adrenalina em dose adequada	Volume e dose adequados
<i>Sinais de alerta</i> Hipotensão	<i>Medidas gerais imediata</i> Exclusão do agente suspeito	<i>Considerar</i> Ações farmacológicas dos anestésicos gerais/locais
Broncoespasmo Alteração do ritmo cardíaco inesperado e não responsivo a medidas habituais	Manter vias aéreas pérvias O ₂ 100%	Ação dos bloqueios regionais Técnica cirúrgica/ complicações da cirurgia
	ABC ressuscitação Pedir ajuda Comunicar cirurgia	Manipulação das vias aéreas Doenças de base

A ausência de sinais cutâneos não exclui anafilaxia.

Tabela 7 Métodos de diluição de adrenalina²⁶

Bolus	Infusão
A única apresentação disponível no Brasil para a adrenalina contém 1000 µg.mL ⁻¹ <i>Sugestão para preparo:</i> - Diluir 1 ml de adrenalina apresentação padrão (1 mg.mL ⁻¹) em 9 ml de diluente (água destilada ou solução salina 0,9%) => concentração de 100 µg.mL ⁻¹ - Diluir 1 ml da solução com concentração de 100 µg.mL ⁻¹ em 9 ml de diluente (água destilada ou solução salina 0,9%) => concentração final de 10 µg.mL ⁻¹ <i>Dose:</i> Para Grau II: 10 a 20 µg (1 a 2 ml) Para Grau III: 100 a 200 µg (10 a 20 ml)	Iniciar após 3 <i>bolus</i> de adrenalina endovenosa. Pode ser em veia periférica <i>Sugestão para preparo:</i> - Diluir 3 ml de adrenalina apresentação padrão (1 mg.mL ⁻¹) em 50 ml de solução salina 0,9% => concentração de 60 µg.mL ⁻¹ <i>Dose:</i> Iniciar com 3 mL.h ⁻¹ = 3 µg.min ⁻¹ Titular até 40 mL.h ⁻¹ = 40 µg.min ⁻¹ Taxa de infusão = 0,05-0,5 µg.kg.min ⁻¹

vidade de anafilaxia.⁴¹ Sugere-se iniciar massagem cardíaca de imediato;⁷

Edema de vias aéreas. Caso haja suspeita, considerar intubação traqueal precoce.²⁶

- Administração intravenosa de volume. A reposição agressiva de volume é um passo essencial para assegurar fluxo sanguíneo adequado aos órgãos vitais.²⁶ Na anafilaxia grave, a má distribuição e a hipovolemia culminam com redução do retorno venoso e falência circulatória.¹² Recomenda-se 20 mL.kg⁻¹, repetindo-se caso necessário.^{20,26} A recomendação da administração rápida de 500 mL de cristalóide para reações Grau II e 1000 mL para Grau III, devendo ser repetida em caso de resposta inadequada, é citada por vários autores.^{7,15,25,26,30,40}
- Para o Grau IV, seguir o protocolo de reanimação vigente.
- Observação importante deve ser feita em relação ao posicionamento do paciente, que deve ser colocado em posição supina tão logo seja possível quando manobras de reanimação são necessárias,²⁶ com elevação dos membros inferiores.¹⁵

Anafilaxia refratária

Não há uma caracterização definida para refratariedade, mas passados 10 minutos de tratamento com doses adequadas de adrenalina e volume, está indicada a reavaliação e provável adição de estratégias.^{42,43}

Além da inclusão de outras opções terapêuticas e de manuseio, a revisão do diagnóstico diferencial e a verificação se houve descontinuação do possível antígeno são essenciais.^{26,30} Em alguns dos casos descritos, agentes como gelatinas e cateter venoso central impregnado por clorexidina não foram retirados, e em outros, uma segunda dose do antígeno foi administrada.⁴⁰

Deve-se estar atento aos fatores de risco para reações fatais. Um achado significativo foi a associação de idade aumentada, estado físico segundo a *American Society of Anaesthesiologists* (ASA), obesidade mórbida, doença arterial coronariana e uso de betabloqueadores ou de inibidores da enzima conversora de angiotensina.⁴⁰ Outro estudo também demonstrou que a idade acima de 50 anos e a presença de doença cardiovascular foram fatores de maior risco para anafilaxia fatal por drogas.^{43,44} Esses grupos necessitam de maiores níveis de alerta.

Tabela 8 Conduta na anafilaxia refratária^{7,25}

Inicialmente, questionar se todos os antígenos foram removidos (Clorexidina? Látex? Coloides sintéticos?)
*Coleta de triptase*⁷
 – Colher em tubo seco
 – Primeira amostra até uma hora após início
 – Segunda amostra entre duas e quatro horas do início
Se hipotensão persistente após 10 minutos (sem resposta à adrenalina)^{7,25}
 – Noradrenalina
 Dose = 0,05–0,1 µg.kg.min⁻¹
 – Glucagon (para pacientes em uso de betabloqueadores)
 Dose = 1–2 mg ou 5–15 µg.min⁻¹. Repetir após 5 minutos.
 – Vasopressina
Bolus de 2–10 UI. Repetir se necessário.
 Alternativamente: infusão de 0,2–0,4 UI.min⁻¹ ou 2 UI.h⁻¹.
*Se broncoespasmo/alta pressão em vias aéreas (após 10 minutos ou como sinal isolado)*⁷
 – Salbutamol via inalatória
 – Considerar agentes voláteis
 – Broncodilatadores EV
 Cetamina
 Salbutamol

Obs: O sugamadex não tem papel comprovado no tratamento de reações suspeitas de anafilaxia.⁵⁰

Na **tabela 8** são apresentadas outras opções para o tratamento no caso de anafilaxia refratária.^{7,26,30} Nesses casos, outras medidas, além da medicação, são indicadas:

1. Estabelecer uma linha arterial tanto para auxiliar na monitorização como para permitir coleta de amostras sanguíneas.^{3,26}
2. Ecografia transtorácica ou transesofágica, quando disponíveis, para melhor avaliação de função ventricular.²⁶
3. Quando disponível no ambiente cirúrgico, a circulação extracorpórea pode ser usada como parte do processo de ressuscitação.^{7,26,40,45}
4. O sugamadex, anteriormente apresentado como uma alternativa miraculosa no tratamento de anafilaxias não só ao rocurônio, até o momento não apresenta evidências que justifiquem seu emprego no tratamento de anafilaxia.^{7,40,46,47}

Particularidades nas gestantes

A anafilaxia é incomum durante a gestação (aproximadamente 3 para cada 100.000 nascimentos, em estudos dos Estados Unidos e Reino Unido).⁴⁸ Os principais agentes envolvidos são os antibióticos beta-lactâmicos, o látex e os bloqueadores neuromusculares.⁴⁰ É importante destacar que, no cenário obstétrico, muitas outras causas podem ocasionar hipotensão profunda e dificultar o diagnóstico. O reconhecimento precoce e o rápido início do tratamento são fundamentais.⁴⁹

As principais condutas envolvem:

Deslocamento manual do útero para a esquerda objetivando a descompressão aorto-cava é a medida fundamental. Deve ser mantida enquanto se aplica massagem cardíaca.⁵⁰

Embora a fenilefrina seja o vasopressor recomendado para utilização em hipotensão devida ao bloqueio regional,⁵¹ na anafilaxia, a adrenalina é a droga recomendada, em doses de acordo com a escala de gravidade.^{14,26,40,48}

O impacto na circulação uteroplacentária será curto em função da curta meia-vida da adrenalina,⁵² e a sobrevivência fetal é maximizada pela ressuscitação materna.⁴⁸

Iniciar rapidamente a reposição com cristaloides; grandes volumes podem ser necessários.⁴⁸

Estabelecer via aérea e ventilá-la com FiO₂ a 100% para compensar o aumento de consumo.⁴⁸ Estar ciente das particularidades da via aérea na gestante.⁵³

Cesariana de emergência deve ser considerada após 5 minutos de falência circulatória, a despeito dos esforços para reanimação.¹⁴

Cesariana *post-mortem* deve ser indicada após 4 minutos de parada cardiorrespiratória materna.^{48,54,55}

Particularidades nas crianças

Os desafios para o diagnóstico de anafilaxia perioperatória em crianças são semelhantes aos dos adultos. O início dos sintomas pode ser retardado se o antígeno estiver em cativeiro revestido ou se a via de exposição for a pele; a perfusão periférica reduzida pode tornar ausentes as manifestações cutâneas, e campos cirúrgicos podem dificultar o exame e o acesso à via aérea.⁵⁶

Recente estudo retrospectivo sobre anafilaxia perioperatória em crianças reuniu 29 casos ocorridos durante 10 anos no Reino Unido, França e Estados Unidos. O colapso cardiovascular foi o primeiro sinal em 59% dos casos, seguido por taquicardia e broncoespasmo. Em 55% dos casos houve envolvimento em múltiplos sistemas e em quatro casos, parada cardiorrespiratória.⁵⁷ Na coorte pediátrica do NAP6 do *Royal College of Anaesthetists*,⁵⁸ estudo realizado para caracterizar a incidência, fatores de risco, tratamento, resultados clínicos e investigação de anafilaxia perioperatória, foram relatados 11 casos de anafilaxia em crianças abaixo de 16 anos. Nesses pacientes, broncoespasmo e/ou alta pressão de vias aéreas foram os sinais iniciais identificados em 64% dos casos.⁴⁰ Esses achados contrastam com o estudo de Khaleva e colaboradores,⁵⁷ no qual a autora chama a atenção para o fato de que seus achados (em população com média de idade de 11 anos) foram similares aos dos pacientes adultos do NAP6 no que concerne a hipotensão como sinal mais frequente. O menor valor de pressão arterial registrado foi < 50 mmHg.^{57,59} Nenhuma parada cardiorrespiratória ou morte ocorreu na coorte pediátrica do NAP6.⁵⁹ Contrariamente ao proposto para os adultos,⁴⁰ não foi estabelecido nenhum valor de pressão arterial abaixo do qual a ressuscitação cardiorrespiratória deveria ser iniciada antes da ocorrência de parada cardíaca.⁵⁹

Para a classificação de gravidade das reações, a escala de Ring e Messner (modificada, utilizada para os adultos)^{14,15} tem sido utilizada (**tabela 1**).^{57,60} Dos casos pediátricos evidenciados em um estudo francês,⁶¹ as manifestações mais graves, com sintomas cardiovasculares e broncoespasmo, ocorreram nas reações IgE mediadas (Grau III), enquanto as não mediadas, em sua grande maioria, foram classificadas como Grau I. Nesse mesmo estudo (realizado entre 1997 e 2004),⁶¹ quanto aos agentes implicados, o

látex ocupava o primeiro lugar. Em dois estudos publicados recentemente, os bloqueadores neuromusculares ocupam as primeiras posições.^{57,59}

Tratamento imediato (durante anestesia)

O manejo das suspeitas de reações alérgicas perioperatórias envolve três etapas principais: diagnóstico oportuno, dosagem apropriada de epinefrina e reposição adequada de volume intravascular. As diretrizes de alergia perioperatória são consistentes quanto à seguinte recomendação: reações Grau I não requerem tratamento com epinefrina.^{7,26}

Em todas as reações alérgicas, recomenda-se a abordagem sistemática (ABCD): pedir ajuda; monitorar, manter a via aérea pérvia e realizar intubação precoce quando há risco de edema; verificar a respiração, administrar oxigênio a 100% e instituir ventilação mecânica controlada na vigência de insuficiência respiratória; manter circulação e drogas: administrar adrenalina inicialmente por via IM até que se puncione um acesso venoso e até que se dilua adrenalina para administração IV, não retardando sua utilização. Interromper a cirurgia, remover possíveis gatilhos, reduzir anestésicos inalatórios e elevar os membros inferiores no quadro de hipotensão são medidas importantes.^{7,26}

Programas para implementar o conhecimento e o treinamento nas doses corretas de adrenalina para o manuseio dos casos de anafilaxia pediátrica devem ser estimulados.⁶²

Como nos adultos, o manejo da anafilaxia perioperatória em crianças é guiado pela apresentação clínica (tabela 5). A fluidoterapia com cristaloides (20 mL.kg⁻¹), repetida conforme necessário, é recomendada; se possível, aquecidos. As recomendações atuais estão apresentadas na tabela 5.^{7,26}

Adrenalina é a medicação de escolha como primeira linha de tratamento para quadros de anafilaxia. Pode salvar vidas quando administrada o mais rapidamente possível e assim que a anafilaxia for diagnosticada. Além de seu efeito vasoconstrictor, ela previne ou reduz o edema das vias aéreas (edema laríngeo), a hipotensão e o choque. É um importante broncodilatador e apresenta efeitos inotrópicos e cronotrópicos.⁶³

As crianças respondem de maneira uniforme à adrenalina.⁶⁴ Sua administração por via intramuscular, na porção lateral da coxa, pode reduzir o tempo de hospitalização, assim como a morbimortalidade, por ser uma via que permite a rápida administração e independe de acesso prévio. Além disso, quando administrada por via intramuscular, seu pico de ação é atingido mais rapidamente do que quando administrada por via subcutânea e não está associada a efeitos adversos graves nas crianças, sendo considerada 10 vezes mais segura do que quando administrada por via endovenosa.³⁷ Vários outros medicamentos (noradrenalina, vasopressina e glucagon) são recomendados como tratamento nos casos nos quais a anafilaxia é refratária à epinefrina, a exemplo dos adultos.²⁶

Caso solução coloidosmótica seja indicada, o fármaco preferido é hidroxietilamido, por ser menos provável que desencadeie reações alérgicas. Não há evidências que recomendem fluidos contendo gelatina, o que é endossado pelo NAP6.⁵⁹

Broncoespasmo como parte de uma reação anafilática deve ser tratado com epinefrina seguindo os critérios mencionados anteriormente (intramuscular inicialmente e intravenoso somente após sua adequada diluição).

Tratamentos secundários para anafilaxia não foram estabelecidos em crianças. Embora seu papel na anafilaxia permaneça pouco claro, os corticosteroides são benéficos no manejo de outras doenças alérgicas.⁶⁵ Eles podem ser úteis nos casos em que há uma reação prolongada (dexametasona 0,1–0,4 mg.Kg⁻¹, máximo 12 mg e hidrocortisona 2–4 mg.Kg⁻¹, máximo 200 mg).^{7,26}

Não há qualquer evidência clara de que bloqueadores H1 ou H2 (difenidramina ou ranitidina) alterem os desfechos anafiláticos em crianças. Não se recomenda o uso IV ou IM desses fármacos. Considerar o uso oral para tratamento sintomático de angioedema, urticária e prurido em crianças não sedadas e capazes de ingerir o fármaco.^{7,26}

A decisão de prosseguir ou interromper a cirurgia será determinada pela urgência cirúrgica, o grau de anafilaxia, a resposta ao tratamento e os sintomas de comorbidades subjacentes.²⁶

Conduta pós- crise

Administrar corticosteroides e anti-histamínicos.

Coletar amostras para dosagem de triptase.

Ponderar sobre continuar ou suspender o procedimento.

Transferir o paciente para a unidade recomendada.

Na alta, oferecer orientações escritas.

Referenciar para um serviço de alergia.

As drogas administradas pós- crise não substituem as drogas de primeira linha, como adrenalina, porém podem ser usadas em reações leves (Grau I).³⁰

Após a estabilização, os corticosteroides podem ser administrados como parte da terapêutica secundária^{26,30} após adequada ressuscitação.¹² Sua principal indicação na anafilaxia tinha como objetivo prevenir reações de fase tardia, ou bifásicas; todavia, considerando os potenciais efeitos adversos dos corticosteroides e a falta de evidências convincentes de sua atuação na redução ou prevenção da reação bifásica, outros autores, em recente revisão sistemática de 31 estudos, não recomendam seu uso rotineiro em anafilaxia, embora os consensos de anafilaxia ainda recomendem os corticosteroide.⁶⁶

Os anti-histamínicos podem ser utilizados, pois não foi demonstrado prejuízo com seu uso, apesar de não modificarem o desfecho.^{7,40}

Coleta de triptase

A triptase é uma serina protease produzida primariamente por mastócitos e, em menor extensão, por basófilos e progenitores mielóides. Ela existe em quatro isoformas, porém somente as dos tipos alfa e beta (o principal) contribuem para seu valor sérico total.^{66,67}

Dados recentes do estudo NAP6 mostram que a coleta da triptase o mais precocemente possível – notadamente nos primeiros 15 minutos após a reação, logo após estabilização do paciente – está associada a maiores níveis de pico.⁶⁸ A recomendação mais recente reafirma a obtenção da primeira amostra em até 1 hora após o início da reação.

Recomenda-se também a coleta de uma segunda amostra 2–4 horas pós-reação. Caso não seja possível obter as duas amostras, uma única amostra obtida dentro de 1–4 horas está adequada.⁷ A amostra de base para comparação deverá ser coletada 24 horas após a reação ou, mais tardiamente, no momento da realização dos testes cutâneos.

Para a interpretação dos resultados, foi recentemente validado o algoritmo que, além do consenso internacional, é também o mais efetivo. Em seus cálculos, os níveis da triptase, após a reação, devem ser maiores que $[(1,2 \times \text{triptase basal}) + 2] \mu\text{g.L}^{-1}$, podendo, assim, discriminar, no cenário perioperatório, entre evento anafilático e não anafilático.^{69,70}

Amostras *post-mortem* podem ser utilizadas devido a alta estabilidade da triptase.⁷¹

Decisão para continuar o procedimento

Durante um episódio de anafilaxia, pode ser difícil prever a velocidade de progressão, a gravidade e a duração da reação, bem como a recidiva da mesma após o seu controle.²⁴ Porém, quando essa reação ocorre no início ou durante uma cirurgia, estabilizado o paciente após a realização do tratamento, o grande dilema está em optar por continuar, abreviar ou suspender o procedimento proposto.

Essa é uma decisão individualizada, considerando-se alguns fatores, tais como:⁷²

- Estado físico (ASA) do paciente;
 - Urgência do procedimento (câncer × cirurgia estética);
 - Gravidade da reação;
 - Rapidez da resposta ao tratamento.
- Também é importante ponderar se:

O momento cirúrgico permite a interrupção ou se finalizar o procedimento será menos impactante fisiologicamente para o paciente;

A posição cirúrgica permite manobras de reanimação;

A reação de hipersensibilidade poderá exacerbar complicações do procedimento (por exemplo, edema de alças em cirurgia para anastomose intestinal)⁷³ ou se, em caso de cirurgia com grande sangramento antecipado, este poderá ser aumentado pela ativação de outras vias em decorrência de anafilaxia.⁷⁴

Para aqueles pacientes cuja reação de hipersensibilidade foi de difícil estabilização, requerendo doses altas de adrenalina e/ou infusão prolongada de vasopressores, a suspensão da cirurgia parece clara.

As referências sobre o tema são escassas. Protocolos sobre anafilaxia em geral não abordavam esse tema. Em uma das publicações do NAP6,⁴⁰ e no mais recente consenso internacional sobre conduta em suspeita de reações alérgicas perioperatórias,⁷ os autores reportam-se ao estudo de Sadleir e colaboradores⁷³ que, mesmo sendo observacional e com cirurgias de apenas três especialidades (vascular, otorrinolaringologia e neurocirurgia), classificou como indicadores de gravidade as doses de adrenalina necessárias à resolução do quadro, a admissão em unidade de terapia intensiva para ventilação mecânica e a duração dessa, além das sequelas relacionadas a hipersensibilidade, ou seja, aquelas não esperadas para o mesmo procedimento não complicado.

O estudo de Sadleir e colaboradores⁷³ observou que:

Nas reações de hipersensibilidade imediata graus SFAR I e II, de risco baixo, após a resolução do quadro, a cirurgia foi completada;

No Grau III não foram encontradas diferenças significativas quanto a sequelas relacionadas à hipersensibilidade entre o grupo cuja cirurgia foi realizada (após terem o quadro resolvido) e aquele na qual ela foi interrompida;

Nos pacientes Grau IV, o procedimento foi completado apenas quando submetidos a cirurgia de urgência. Esta orientação é ratificada por outros autores.^{7,40}

Também há riscos ao se postergar a cirurgia, pois o paciente não está isento de nova reação⁷³ e o retardo para a realização de nova cirurgia (a avaliação do paciente será feita após 4–6 semanas do evento) pode ser prejudicial em caso de cirurgias oncológicas, por exemplo.^{73,74}

Qualquer que seja a decisão a ser tomada, a mesma deverá ser amplamente discutida entre as equipes cirúrgica e anestésica, avaliando-se os riscos e benefícios para o paciente.⁷⁵

Para os casos genuinamente urgentes, que necessitem de cirurgia antes da realização da investigação, deve ser realizada novamente uma ampla discussão entre as equipes anestésica e cirúrgica, avaliando a relação risco-benefício e uma série de orientações detalhadas com o objetivo de minimizar o risco.

Registro em prontuário

A resolução 2174/2017 do Conselho Federal de Medicina,⁷⁶ que dispõe sobre a prática do ato anestésico, tem como objetivo aprimorar a segurança do procedimento anestésico e garantir a segurança do paciente. Ela estabelece, em seu art. 1º, item III, a documentação mínima dos procedimentos anestésicos, relacionados a prescrição, evolução clínica e tratamento pré, intra e pós-anestésicos. Em seus Anexos II e III, a resolução detalha informações a serem registradas, desde aquelas sobre alergia a fármacos e látex até o registro numérico dos dados vitais, soluções e fármacos administrados, além da descrição sucinta de intercorrências e eventos adversos associados ou não à anestesia, com suas respectivas condutas. Esses registros estendem-se também ao período de recuperação pós-anestésica.⁷⁶ É importante que essa resolução, obrigatória para a prática anestésica, seja de conhecimento do alergista, que poderá solicitar maiores detalhes ao receber o paciente.

O registro adequado no prontuário, não restrito à ficha de anestesia, é o primeiro passo para a avaliação posterior. Os principais dados que merecem registro são:

O intervalo de tempo entre as últimas drogas aplicadas e o aparecimento dos sintomas;

A descrição detalhada dos sinais da reação;

O tratamento necessário para a resolução do quadro;

O tempo para a recuperação;

As condições relacionadas ao paciente e não contempladas na ficha de anestesia (tabela 9).

Materiais específicos utilizados nas diversas especialidades cirúrgicas e que não fazem parte da ficha de anestesia deverão ser listados na descrição cirúrgica, folha de gastos, para posterior análise em caso de evento adverso. Os anestesistas de cada especialidade cirúrgica podem auxiliar conhecendo e registrando na ficha de anestesia

Tabela 9 Manejo sugerido para suspeita de anafilaxia e alergia perioperatória em crianças^{7,26}

	Adrenalina	Fluidos IV
<i>Grau 2</i>	<p>Adrenalina IM: SEMPRE que não houver acesso IV ou até que se realize a diluição IV da droga, o que demanda maior tempo Administrar na face lateral da coxa de acordo com a faixa etária, em seringa de insulina (1:1.000 = 1 mg.mL-1): em < 6 anos: 0,15 mL (150 µg); entre 6 e 12 anos: 0,3 mL (300 µg); > 12 anos: 0,5 mL (500 µg). Repetir a cada 5 a 15 min quando necessário.</p> <p>Adrenalina IV: <i>Bolus</i> de 1 a 2 µg.Kg-1 Se resposta inadequada em 2 min, aumentar a dose (máximo 5 µg.Kg-1) Repetir a cada 2 min</p>	<p><i>Cristaloides:</i> <i>Bolus</i> rápido 20 mL.Kg-1 Rever resposta Repetir se necessário</p>
<i>Grau 3</i>	<p>Adrenalina IV: <i>Bolus</i> de 4 a 10 µg.Kg-1 (repetir a cada 1 a 2 min)</p> <p>Infusão de adrenalina: 0,1 µg.Kg-1.min-1 até 2 µg.Kg-1.min-1. Iniciar o mais rápido possível (considerar, nesses casos, a administração em acesso periférico).</p>	<p><i>Cristaloides:</i> <i>Bolus</i> rápido 20 mL.Kg-1 Rever resposta Repetir se necessário</p>
<i>Grau 4</i>	<p>Adrenalina IV: <i>Bolus</i> de 10 µg.Kg⁻¹ (0,1 mL.Kg-1 da solução 1:10.000) (repetir a cada 1 a 4 min) Repetir conforme recomendações do suporte avançado de vida em pediatria para ritmo não chocáveis. Massagem cardíaca externa quando evidência de débito cardíaco inadequado</p> <p>Infusão de adrenalina: 0,1 µg.Kg-1.min-1 até 2 µg.Kg-1.min-1</p>	
<i>Anafilaxia refratária</i>	<p>- Considerar linha arterial</p> <p>- Se resposta inadequada > 10 min após o início dos sintomas: dobrar a dose de adrenalina</p> <p>- Se resposta inadequada após mais de três <i>bolus</i> de epinefrina: iniciar a infusão de epinefrina 0,1 a 2,0 µg.Kg-1.min-1</p> <p>- Se hipotensão: considerar acrescentar Infusão de norepinefrina: 0,1 a 2 µg.Kg-1.min-1 Vasopressina: 0,02 a 0,06 UI.Kg-1.h-1 Glucagon: 40 µg.Kg-1, IV, até máximo de 1 mg, se em uso de betabloqueadores OBS: Continuar infusão de adrenalina, adicionar <i>bolus</i> de cristaloides IV, 20 a 40 mL.Kg-1. Adicionar segundo vasopressor. Considerar acesso venoso central.</p> <p>- Sugerir ECMO: quando disponível</p> <p>- Se broncoespasmo: considerar Salbutamol: 100 µg.puff-1 (6 puffs < 6 anos e 12 puffs > 6 anos) Salbutamol IV segundo protocolo institucional Sulfato de Mg++ 50%: 50 mg.Kg-1 até máximo de 2 g em 20 min Aminofilina: 10 mg.Kg-1 em 1 hora, máximo 500 mg Hidrocortisona: 2 a 4 mg.Kg-1, máximo 200 mg OBS: Continuar infusão de adrenalina. Considerar mau funcionamento do dispositivo de via aérea ou do circuito ventilatório ou pneumotórax hipertensivo (considerar descompressão)</p>	

Obs: Titular epinefrina até resposta; se grandes doses são necessárias, utilizar infusão IV. Diluição da epinefrina (1:10.000 para cada 10 kg).⁷

Tabela 10 Acompanhamento após a reação anafilática^{7,30,40,82,83}

Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Alta médica após resolução clínica	Monitorização em SRPA Alta médica após resolução clínica	Ressuscitação/ monitorização em SRPA Alta médica após resolução clínica	Ressuscitação/ monitorização em UTI por 24 h

SRPA, Sala de recuperação pós-anestésica.

substâncias como antibióticos presentes no cimento ósseo⁷⁷ ou aqueles de uso intracamerar.⁷⁸ O registro adequado dessas substâncias, aplicadas por diferentes vias, é muitas vezes negligenciado. Esses componentes, porém, são elementos importantes para a investigação de uma reação de hipersensibilidade. Uma maneira de reunir as informações sobre a reação e transmiti-las de forma padronizada ao alergista é o formulário apresentado por Laguna e colaboradores,³⁰ que seria parte integrante do “kit de anafilaxia” sugerido anteriormente.^{7,26,40}

Ações após o tratamento

Após o tratamento e registro no prontuário das medidas tomadas, as ações seguintes são:

1. Conferir a coleta de material para exames biológicos: Como já visto anteriormente, a investigação durante a fase aguda consiste na coleta de sangue (em tubo seco) para dosagem da triptase. Esse é, no momento, o único exame a ser solicitado durante a crise para posterior quantificação. Podem ser colhidas até duas amostras, no máximo nas primeiras quatro horas do início da reação.^{18,79,80} Em média, são colhidos 4 mL para adultos, mas para crianças, 0,5 mL são suficientes. Idealmente, as amostras devem ser centrifugadas e congeladas a -20°C, antes de serem enviadas ao laboratório de referência.⁸¹ Outros exames (histamina, metil-histamina na urina) não são utilizados na prática devido a dificuldades na coleta e baixa sensibilidade.³⁰
2. Definir para qual unidade o paciente será transferido: Pacientes que apresentaram reações leves (Grau I) ou moderadas (Grau II) cuja resolução com medicação foi rápida, ainda assim requerem um mínimo de 6 horas de observação.^{26,82} A maioria dos pacientes com Grau III, particularmente aqueles com ressuscitação prolongada ou por necessidade da manutenção de vasopressores, e os pacientes Grau IV requerem internação na Unidade de Terapia Intensiva.^{7,40,82,83} A **tabela 10** resume o acompanhamento após uma reação.
3. Providenciar informação escrita a ser entregue ao paciente e/ou seus familiares: A comunicação ao paciente, quando recuperado, e aos seus familiares e/ou responsáveis é de vital importância para evitar a repetição desse evento adverso.⁸⁴ De acordo com Harper e colaboradores,⁴⁰ a comunicação foi considerada falha, sendo que em 14% dos casos, não foi dada qualquer informação e em 27%, essa foi realizada apenas de forma oral. Esse fato ocorre comumente com os pacientes

encaminhados ao Núcleo de Avaliação de Reações a Drogas da Universidade Federal de Santa Catarina, onde alguns dos autores exercem suas atividades.²⁸ A informação escrita a ser oferecida pelo anestesista que assistiu ao paciente deverá informar o quadro clínico, medidas terapêuticas adotadas e seu resultado e lista de substâncias a serem evitadas até a avaliação pelo alergista.^{7,26,30,40,84} A investigação da reação, ocorrida em um cenário complexo como o perioperatório, requer algo muito além do conhecimento sobre valores negativos e positivos para os testes, podendo afetar a segurança das recomendações resultantes.⁸⁵ A **tabela 11** dispõe a conduta no momento da alta do paciente.

4. Encaminhar a um serviço de alergia para avaliação após reação: Indica-se a avaliação em clínicas especializadas, com a colaboração entre anestesistas e alergista.^{7,15,25,26} A avaliação pelo alergista não pode ser substituída pelos algoritmos utilizados em farmacovigilância, uma vez que estes são baseados principalmente na história, e não são específicos para reações de hipersensibilidade.⁸⁵ A presunção da culpa de determinado medicamento não é uma forma confiável de excluir agentes. Muitos pacientes são indevidamente expostos ao risco pela exclusão do agente incorreto e, ao mesmo tempo, privados de medicamentos necessários. Verificou-se que em 73% dos casos de um estudo não houve correspondência entre a substância apontada e o agente efetivamente implicado.⁸⁶

As informações devem ser claras sobre os medicamentos que foram utilizados durante a reação (nome da substância, nome comercial) e que devem ser testados, evitando que um paciente que recebeu certo bloqueador neuromuscular (atracúrio) tenha os testes cutâneos realizados com outro (vecurônio, por exemplo).⁵⁹

Um formulário padrão para comunicação poderá ser empregado.³⁰

Estabelecer uma interação entre alergistas e anesthesiologistas para uma investigação realizada em conjunto é primordial.

Tabela 11 Conduta na alta do paciente^{7,26,30,40}

- Certificar-se de que houve registro da intercorrência no prontuário
- Relatório do anesthesiologista com lista completa de drogas a evitar até avaliação posterior/ Anexar cópia ao prontuário¹⁵
- Consulta com alergista dentro de 4-6 semanas após alta hospitalar¹⁵

A resolução de um quadro de anafilaxia só é encerrada quando a investigação for completada e alternativas seguras a um novo procedimento forem oferecidas.^{87,88}

No Brasil, a indicação de especialistas em Anafilaxia Perioperatória em cada Regional das respectivas sociedades SBA e ASBAI é um objetivo a ser buscado.

Apêndice

No cenário ideal, todo paciente, após uma reação de hipersensibilidade, seria adequadamente investigado, com abordagem multidisciplinar, como proposto pelo NAP6, incluindo discutir estratégias para a próxima anestesia.⁸⁹ Essa avaliação deveria ser realizada 4–6 semanas após o evento, sob pena de resultado falso negativo, porém outras situações diferentes da ideal podem ocorrer:

1. Reintervenção de urgência em paciente que sofreu anafilaxia e com dados da ficha de anestesia;
2. Cirurgia de urgência em paciente com história de reação de hipersensibilidade perioperatória não investigada e sobre a qual não há registro;
3. Paciente que sofreu reação suspeita de hipersensibilidade perioperatória anterior, da qual não há registros disponíveis.

Como regras gerais nas situações de genuína urgência sem investigação, deve-se:

Evitar agentes administrados ou aos quais o paciente foi exposto até 60 minutos antes do evento;⁷

Evitar substâncias administradas por todas as outras vias de exposição intramuscular, subcutânea, raquidiana, peridural e outros locais de exposição até 2 horas após o início do quadro,⁹⁰ que também devem ser lembradas como possíveis agentes e ser excluídas;

Excluir látex (ambiente e dispositivos médicos). No Brasil, para dispositivos médicos, a Resolução da Diretoria Colegiada RDC 37/2015 trata da informação sobre o conteúdo de látex e risco de alergia em produtos médicos.⁹¹ Listar antes todos os materiais e equipamentos e conferir, retirando da sala, aqueles com látex. Manter as precauções também no pós-operatório (sala de recuperação pós-anestésica, unidade de internação e de terapia intensiva);⁹²

Realizar a cirurgia no primeiro horário da manhã;^{30,92}

Com relação aos antibióticos, deve-se excluir todos os que sejam da mesma classe daqueles utilizados no evento suspeito⁴⁰ e discutir com a Comissão de Infecção Hospitalar (CCIH) de cada unidade. A administração do agente escolhido deve ser feita no centro cirúrgico antes da indução anestésica, com o paciente acordado e monitorizado para facilitar a identificação do agente implicado.⁹³ A reanimação cardiovascular também será facilitada sem a interferência dos anestésicos na função cardiovascular;¹⁵

Com relação aos agentes para indução de anestesia geral, caso tenha sido usado propofol e anestesia geral seja necessária, são agentes indicados halogenados, tiopental, etomidato (formulação não-lipídica) e cetamina.⁴⁰

Intubação traqueal: se for necessário excluir os bloqueadores neuromusculares, remifentanil, sulfato de magnésio e anestesia tópica serão úteis. Substituir remifentanil por alfentanil se aquele foi utilizado anteriormente.⁴⁰

Considerar também dexmedetomidina para intubação acordada,^{89,94} inclusive em casos de alergia a anestésicos locais;⁹⁵

Caso bloqueadores neuromusculares tenham sido administrados durante o período, eles devem ser excluídos devido à alta taxa de reatividade cruzada, exceto se for absolutamente impossível prescindir de seu uso. Lembrar que a reatividade cruzada é mais frequente entre os bloqueadores aminoesteroides do que entre os derivados benzilisoquinolínicos,⁹⁶ e que o pancurônio (que tem uma estrutura inflexível) parece ser menos provável de apresentar reatividade cruzada com outros aminoesteroides. Para pacientes que sofreram anafilaxia com rocuroônio e vecurônio, cisatracúrio foi o agente que apresentou a mais baixa taxa de reatividade cruzada aos mesmos;⁹⁷

Caso a clorexidina tenha sido utilizada anteriormente, pesquisar presença em gel de uso uretral, cateteres revestidos para punção venosa central, soluções oftálmicas e lenços antissépticos;⁹⁸

Lembrar que algumas preparações de coloides para reposição volêmica (IV) podem conter alfa-gal⁹⁹ e estão proibidos nos pacientes com síndrome alfa-gal;⁵

Observar uso de contrastes radiológicos e corantes para linfangiografia;

Estar atento a drogas liberadoras de histamina, como morfina e codeína fenantrênicos. Estas são diferentes dos derivados fenilpiperidenos, pois estes não estão associados a histaminoliberação.¹⁰⁰ Atracúrio também é liberador de histamina por ação direta;³¹

Lembrar que anestésicos locais podem causar reação alérgica, ou seja, IgE mediada. Reações aos anestésicos locais correspondem a menos de 1% das reações atribuídas aos anestésicos;¹⁰¹

O óxido de etileno é um gás utilizado para esterilizar a maioria dos dispositivos médicos. Embora as reações sejam raras no cenário perioperatório, parece haver um risco aumentado de sensibilização em pacientes com mielomeningocele e *shunts* ventriculoperitoniais,⁹⁰ e também há relatos em pacientes submetidos a hemodiálise.¹⁰² O teste para diagnóstico é a pesquisa de IgE específica,¹⁰³ mas não está disponível no Brasil. É muito difícil evitar o uso de óxido de etileno; a substituição de materiais que possam ser esterilizados a vapor e condutas para minimizar a exposição, quando possível, é recomendável.^{104,105} O pré-tratamento com omalizumabe foi relatado.¹⁰⁶

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kemps HI, Cook TM, Thomas M, Harper NJN. UK anaesthetists' perspectives and experiences of severe perioperative anaphylaxis: NAP6 baseline survey. *Br J Anaesth.* 2017;119:132–9.
2. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med.* 2016;45:758–67.
3. Mertes PM, Lambert M, Guéabt-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2009;29:429–51.

4. Garro LS, Aun MV, Soares IS, et al. Specific questionnaire detects a high incidence of intra-operative hypersensitivity reactions. *Clinics*. 2018;113:1202–12.
5. Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, et al. Anaesthetic management of patients with pre-existing allergic conditions: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123:e50–64.
6. Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2134–42.
7. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2019;123:e50–64.
8. Sabato V, Platt P, Garcez T, Cooke P. Suspected perioperative allergic reactions: nomenclature and terminology. *Br J Anaesth*. 2019;123:e13–5.
9. Tanno LK, Torres MJ, Castells M, Demoly P. on behalf of the Joint Allergy Academies What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? *Allergy*. 2018;73:987–92.
10. Tanno LK, Simons FE, Annesi-Maesano I, et al. Fatal anaphylaxis registries data support changes in the WHO anaphylaxis mortality coding rules. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:8.
11. Johansson SGO, 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;113:832–6.
12. Ebo DG, Clarke RC, Mertes PM, Platt PR, Sabato V, Sadleir PHM. Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123:e38–49.
13. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1:466–9.
14. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Société Française, d'Allergologie., Reducing the risk of the anaphylaxis during, anaesthesia., Short, text., *Ann Fr Anesth, Reanim*. 2011;30:212–22.
15. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L. Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Tereehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 update guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:442–53.
16. Hopkins PM, Cooke PJ, Clarke RC, et al. Consensus clinical scoring for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth*. 2019;123:e29–37.
17. Joint Task Force on Practice Parameters. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practical parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115 3 Suppl 2:S483–523.
18. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology*. 2009;111:1141–50.
19. Brown SGA. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allerg Clin Immunol*. 2005;5:359–64.
20. Clarke R, Sadleir P, Van Niekerk AW, Platt P. Quantification of volume loss and haemodynamic changes of Gelofofusine-induced anaphylaxis during cardiopulmonary bypass. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:492–5.
21. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol*. 2006;110:7–14.
22. Franco Hernandez JA, García Hernandez A, Lahoz Rodríguez D. Kounis syndrome secondary to an allergic reaction to metamizole. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2012;59:217–9.
23. Gouel-Chéron A, Neukirch C, Aubier B, et al. Anaphylactic bronchospasm during general anesthesia is not related to asthma. *Allergy*. 2015;70:453–6.
24. Simmons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:587–93.
25. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anesthesiol Scand*. 2007;51:655–70.
26. Kolawole H, Marshall SD, Crilly H, Kerridge R, Roessler S. Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group/Australian and New Zealand College of Anaesthetists Perioperative Anaphylaxis Management Guidelines. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45:151–8.
27. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL. Perioperative Anaphylaxis: what should be known? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:21.
28. Spindola MAC, da Silva J. Anafilaxia e anestesia. In: Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Nunes RR, Bagatini A, Duarte LTD (org). PROANESTESIA Programa de Atualização em Anestesiologia: Ciclo 1. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2018:9–49 (Sistema de Educação Continuada à Distância, vol. 3).
29. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2009;40:15–31.
30. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Immunol*. 2018;28:216–32.
31. Volcheck GW, Mertes PM. Local general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin N. Am*. 2014;34:525–46.
32. Kemp SF, Lockey RF, Simmons FE. World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008;63:1061–70.
33. Simmons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:625–36.
34. Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergol Immunol*. 2007;337–41.
35. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis – a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:341–84.
36. Pumphrey RS. Lessons for management from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1114–50.
37. Campbell RL, Bellolio F, Knutson BD, et al. Higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;3:76–80.
38. Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Waserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:38.
39. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121:172–88.
40. Kanwar M, Irvin CB, Frank JJ, Weber K, Rosman H. Confusion about epinephrine dosing leading to iatrogenic overdose: a life-threatening problem with a potential solution. *Ann Emerg Med*. 2010;55:341–4.
41. Gouel-Chéron A, de Chaisemartin L, Jonsson F, et al. Low end-tidal CO₂ as a marker of a real-time severity marker of intra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth*. 2017;119:908–17.

42. Garvey LH, Belhage B, Kroigaard M, Husum B, Malling HJ, Mosbech H. Treatment with epinephrine (adrenaline) in suspected anaphylaxis during anesthesia in Denmark. *Anesthesiology*. 2011;115:111–6.
43. Gouel-Cheron A, Harpan A, Mertes PM, Longrois D. Management of anaphylactic shock in the operating room. *Presse Med*. 2016;45:774–83.
44. Turner P, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boy RJ. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1169–78.
45. Weiss GM, Fandrick AD, Sidebotham D. Successful rescue of an adult with refractory anaphylactic shock and abdominal compartment syndrome with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and bedside laparotomy. *Semin Cardiothor Vasc Anesthesia*. 2015;19:66–70.
46. Clarke RC, Sadleir PH, Platt PR. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model. *Anaesthesia*. 2012;67:266–73.
47. Platt PR, Clarke RC, Jonson GH, Sadleir PH. Efficacy of sugammadex in rocuronium-induced or antibiotic-induced anaphylaxis. A case-control study. *Anaesthesia*. 2015;70:1264–7.
48. Hepner DL, Castells M, Mouton-Faivre C, Dewachter P. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: a literature review. *Anesth Analg*. 2013;117:1357–67.
49. McCall SJ, Bunch KJ, Brocklehurst P, et al. The incidence characteristics, managements and outcomes of anaphylaxis in pregnancy: a population-based descriptive study. *BJOG*. 2018;125:965–71.
50. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. Part 10: special circumstances of resuscitation 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132 suppl 2:S501–18.
51. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressor during cesarean section under spinal anesthesia. *Anaesthesia*. 2018;73:71–92.
52. Hood D, Dewan D, James F. Maternal and fetal effects of epinephrine in gravid ewes. *Anesthesiology*. 1986;64–10.
53. Mushambi MC, Jaladi S. Airway management and training in obstetric anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29:261–7.
54. Simmons FER, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:597–605.
55. Lipman S, Cohen S, Einav S, et al. The Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the management of cardiac arrest in pregnancy. *Anesth Analg*. 2014;118:1003–16.
56. Stepanovic B, Sommerfield D, Lucas M, Von Ungern-Sternberg BS. An update on allergy and anaphylaxis in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2019;29:892–900.
57. Khaleva E, Franz A, Garvey LH, Ylescupidez A, Bahnson HT, du Toit G. Perioperative anaphylaxis in children: etiology, time sequence, and patterns of clinical reactivity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:85–94.
58. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project. *Br J Anaesth*. 2018;121:159–71.
59. Thomas M, Harper N, Cook T. Paediatric anaesthesia. In: Anaesthesia, surgery and life-threatening allergic reactions: from the Report and findings of the 6th National Audit Project. Royal College of Anaesthetists. 2018:216–21.
60. Michavila Gomez AV, Belver Gonzalez MT, Alvarez NC, et al. Perioperative anaphylactic reactions: Review and procedure protocol in paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:203–14.
61. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides P. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:366–73.
62. Kerton M, Jones A, Gough C, Hardy R, Kelly FE. Paediatric anaphylaxis management: training staff to draw up the correct dose of epinephrine. *Br J Anaesth*. 2018;120:881–2.
63. Sicherer SH, Simons ES. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*. 2017;139:e20164006.
64. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007;62:857–71.
65. Liu MC, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Effects of prednisone on the cellular responses and release of cytokines and mediators after segmental allergen challenge of asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:e29–38.
66. Alqurashi W, Ellis AK. Do corticosteroids prevent biphasic anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;5:1194–205.
67. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol*. 2015;63:18–24.
68. Egner W, Cook TM, Garcez T, et al. Specialist perioperative allergy clinic services in the UK 2018 Results from the Royal College of Anaesthetists Sixth National Audit Project (NAP6) investigation of perioperative anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:846–61.
69. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: an observational study. *Allergy*. 2019;74:1157–65.
70. Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, Melchior C, Mohamed O, Ekbote A, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: a perioperative perspective. *Allergy*. 2017;72:20314.
71. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinowsky JM, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology*. 2014;121:272–9.
72. Garvey LH. Practical aspects of perioperative anaphylaxis. *Trends Anaesth Crit Care*. 2013;3:320–6.
73. Sadleir PHM, Clarke RC, Platt PR. Consequences of proceeding surgery after resuscitation from intra-operative anaphylaxis. *Anaesthesia*. 2018;73:32–9.
74. Guilarte M, Sala-Cunill A, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Cardona V. The mast cell, contact, and coagulation system connection in anaphylaxis. *Frontiers in Immunol*. 2017;8:846.
75. Garvey LH. Perioperative hypersensitivity reactions: diagnosis, treatment and evaluation. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3:113–28.
76. Conselho Federal de Medicina. Resolução 2.174, de 14 de dezembro de 2017. Dispõe sobre a prática do ato anestésico e revoga a Resolução CFM 1.806/2006. *Diário Oficial da União*. Publicado em 27/02/2018. Edição 39. Seção 1. Páginas 75-84.
77. Christiansen IS, Pederson P, Kroigaard M, Mosbech H, Garvey LH. Anaphylaxis to intravenous gentamicin with suspected sensitization through gentamicina-loaded bone cement. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1258.
78. Moissiev E, Levinger E. Anaphylactic reaction following intracameral cefuroxime injection during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:1432–4.
79. Egner W, Sargur RR, Shrimpton A, York M, Green K. A 17-year experience in perioperative anaphylaxis 1998-2015: harmonizing optimal detection of mast cell mediator release. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1465–73.
80. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in human anaphylaxis: a critical appraisal of current evidence and perspectives. *Front Immunol*. 2019;10:1–11.

81. Soar J, Pumphrey R, Cant A, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions – Guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. 2008;77:157–69.
82. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026–45.
83. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420–37.
84. Scolaro RJ, Crilly HM, Maycock EJ, et al. The Australian and New Zealand anaesthetic allergy group perioperative anaphylaxis investigation guidelines. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45:543–55.
85. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420–37.
86. Kroigaard M, Garvey LH, Menné T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth*. 2005;95:486–571.
87. Guyer AC, Saff RR, Conroy M, et al. Comprehensive allergy evaluation is useful in the subsequent care of patients with drug hypersensitivity reactions during anesthesia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:94–100.
88. Chiriac AM, Tacquarad C, Fadhel NB, et al. Safety of subsequent general anesthesia in patients allergic to neuromuscular blocking agents: value of allergy skin tests. *Br J Anaesth*. 2018;120:1437–40.
89. Harper N, Cook T. Anaesthesia, surgery and life-threatening allergic reactions - Summary of main findings. *Br J Anaesth*. 2018;121:183–91.
90. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019;74:1872–84.
91. Cabañas N, Igea JM, de la Hoz B, et al. Latex allergy: position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:313–30.
92. Silva JB Jr, Resolução RDC. n° 37, de 26 de agosto de Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada. Dispõe sobre a padronização de frases de declaração de conteúdo de látex de borracha natural em rótulos de dispositivos médicos. *Diário Oficial da União*. Edição 164, Seção 1, Página. 2015:46.
93. Marinho S. Perioperative anaphylaxis - Time for a NAP6! *Clin Exp Allergy*. 2018;48:1252–4.
94. Cabrini L, Baiardo Redealli M, Ball L, et al. Awake fiberoptic intubation protocols in the operating room for anticipated difficult airway: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2019;128:971–80.
95. Madhere M, Vangura D, Saidov A. Dexmedetomidine as sole agent for awake fiberoptic intubation in a patient with local anesthetic allergy. *J Anaesth*. 2011;25:592–4.
96. Mertes PM, De Blay F, Dong S. Risque allergique en anesthésie. *Presse Med*. 2013;42:269–79.
97. 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;110:981–7.
98. Opstrup MS, Poulsen LK, Malling HJ, Jensen BM, Garvey LH. Dynamics of specific IgE in chlorhexidine allergic patients with and without accidental re-exposure. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1090–8.
99. Mullins RJ. The relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;125:1334–42.
100. Ebo DG, Fischer MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy*. 2007;62:471–87.
101. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediate allergy to local anaesthetic: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth*. 2012;108:903–11.
102. Akhavan BJ, Osborn UA, Mathew R. Anaphylactic reaction to ethylene oxide in a hemodialysis patient. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019;7, 2050313X19838744.
103. Opstrup MS, Mosbech H, Garvey LH. Allergic sensitization to ethylene oxide in patients with suspected allergic reactions during surgery and anesthesia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:69–70.
104. Garvey LH. Old, new and hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016;22:6814–24.
105. Bache S, Petersen JT, Garvey LH. Anaphylaxis to ethylene oxide – a rare and overlooked phenomenon? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:1279–82.
106. Listyo A, Hofmaeier KS, Bandschapp O, Erb T, Hasler CC, Bircher AJ. Severe anaphylactic shock due to ethylene oxide in a patient with myelomeningocele: successful exposure prevention and pretreatment with omalizumab. *Anesth Analg Case Rep*. 2014;2:3–6.