



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



INFORMAÇÃO CLÍNICA

Choque anafilático refratário perianestésico com cefuroxima em paciente com história de alergia à penicilina recebendo vários medicamentos anti-hipertensivos



Deb Sanjay Nag*, Devi Prasad Samaddar, Shashi Kant e Pratap Rudra Mahanty

Tata Main Hospital, Department of Anesthesiology and Critical Care, Jamshedpur, Índia

Recebido em 20 de junho de 2014; aceito em 6 de agosto de 2014

Disponível na Internet em 6 de março de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Anafilaxia;
Perianestésico;
Cefuroxima

KEYWORDS

Anaphylaxis;
Perianesthetic;
Cefuroxime

Resumo Relatamos um caso de choque anafilático refratário no período perianestésico com cefuroxima em paciente com história de alergia à penicilina em terapia regular com atenolol, losartan, prazosina e nicardipine. O choque anafilático grave foi apenas transitoriamente responsivo a 10 mL de epinefrina (1:10000) e precisou de infusão de norepinefrina e dopamina. A terapia de apoio com vasopressores e inotrópicos, juntamente com ventilação mecânica por 24 horas, resultou em recuperação completa. A paciente foi operada com sucesso duas semanas mais tarde, com os mesmos agentes anestésicos, mas com ciprofloxacina intravenosa como antibiótico opcional para a profilaxia perioperatória.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Perianesthetic refractory anaphylactic shock with cefuroxime in a patient with history of penicillin allergy on multiple antihypertensive medications

Abstract We report a case of perianesthetic refractory anaphylactic shock with cefuroxime in a patient with history of penicillin allergy on regular therapy with atenolol, losartan, prazosin and nicardipine. Severe anaphylactic shock was only transiently responsive to 10 mL of (1:10000) epinephrine and needed norepinephrine and dopamine infusion. Supportive therapy with vasopressors and inotropes along with mechanical ventilation for the next 24 hours

* Autor para correspondência.

E-mail: debsanjay@gmail.com (D.S. Nag).

resulted in complete recovery. She was successfully operated upon 2 weeks later with the same anesthetic drugs but intravenous ciprofloxacin as the alternative antibiotic for perioperative prophylaxis.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A sala de cirurgia é um ambiente único, no qual o paciente é exposto a vários medicamentos com potencial para causar anafilaxia. Embora os antibióticos continuem a ser uma das causas mais comuns de anafilaxia no perioperatório, os medicamentos anti-hipertensivos concomitantes podem tornar o choque anafilático refratário à terapia convencional. Relatamos aqui um caso grave de choque anafilático refratário em uma paciente usuária de vários medicamentos anti-hipertensivos. A paciente deu permissão para o relato do caso.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 46 anos, 70 kg, agendada para uma redução aberta e fixação interna (Rafi) de fratura da extremidade inferior do úmero, com história de hipertensão e hipotireoidismo, controlados com atenolol (25 mg uma vez por dia), losartana (50 mg duas vezes por dia), prazosina (2,5 mg uma vez por dia), nicardipina (20 mg duas vezes por dia) e tiroxina sódica (100 mcg uma vez por dia).

A paciente não tinha história de cirurgia prévia ou exposição à anestesia, mas relatou alergia à penicilina. Contudo, relatou o uso de amoxicilina e eritromicina por via oral, sem qualquer reação adversa. A avaliação pré-anestésica foi feita na admissão e todas as investigações de rotina estavam dentro dos limites normais. Na manhã da cirurgia, a paciente recebeu todos os seus medicamentos hipertensivos, exceto losartana, e a tiroxina sódica. A avaliação inicial da paciente indicou pulso de 69 min^{-1} , pressão arterial de 171/75 mmHg e saturação de ar ambiente (SpO_2) de 97%. A anestesia geral foi induzida com 100 mcg de fentanil, 1 mg de midazolam, 140 mg de propofol e 6 mg de vecuronium por via intravenosa. A paciente foi intubada e mantida com isoflurano, óxido nítrico e oxigênio através do sistema em círculo e ventilação com pressão positiva intermitente.

A paciente foi mantida hemodinamicamente estável por 15 minutos quando foi posicionada e parte da preparação do sítio cirúrgico foi feita. Em poucos minutos após o início da injeção intravenosa de cefuroxima (1,5 g diluído em 20 mL de água estéril), a frequência cardíaca caiu para 36 minutos, a pressão de pico das vias aéreas ultrapassou $40 \text{ cmH}_2\text{O}$ e a pressão arterial tornou-se não registrável. Naquele momento, somente 750 mg de cefuroxima tinham sido administrados. O restante da administração de cefuroxima foi imediatamente interrompido. Solicitamos ajuda e

todos os gases anestésicos foram desligados. A paciente foi transferida para a ventilação manual com oxigênio a 100%. Uma resistência maior à ventilação foi observada enquanto a bolsa do aparelho de anestesia era apertada. Inicialmente, a bradicardia não respondeu a 0,6 mg de atropina, mas respondeu a uma segunda dose com elevação da frequência cardíaca para 112 min^{-1} . A paciente desenvolveu erupção maculopapular em todo o corpo, com angioedema evidente que causou inchaço rápido das pálpebras, dos lábios e do rosto.

Anafilaxia foi diagnosticada e 1 mL de epinefrina (1:10.000) foi imediatamente administrado por via intravenosa, juntamente com transfusão rápida de 1.000 mL de soro fisiológico normal, 200 mg de hidrocortisona intravenosa e 25 mg de cloridrato de prometazina intramuscular. Seus membros inferiores foram elevados. Simultaneamente, 10 borrifos de salbutamol foram liberados dentro do tubo endotraqueal. Ao se observar que não houve resposta, doses incrementais de 10 mL de epinefrina intravenosa (1:10.000) foram administradas durante 10 minutos. Isso resultou em um pulso periférico apreciável e pressão arterial de 81/30 mmHg no monitor de pressão arterial não invasiva. O broncoespasmo começou a ceder com leve expansão do tórax e sons respiratórios fracos audíveis à auscultação. A saturação (SpO_2) aumentou para 85-90% e durante os cinco minutos seguintes a pressão arterial começou a cair novamente com pulsos centrais muito débeis e logo se tornou não registrável. O acesso venoso central foi imediatamente fixado em subclávia e uma infusão de dopamina e foi iniciada a $5 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ e aumentada para $10 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, o que resultou em uma pressão arterial de 80/39 mmHg durante os próximos 15 minutos. Com a suspeita de choque anafilático refratário, uma infusão de norepinefrina também foi iniciada a $2 \text{ mcg} \cdot \text{min}^{-1}$ e aumentada para $5 \text{ mcg} \cdot \text{min}^{-1}$, o que resultou em pressão arterial de 92/43 mmHg com frequência cardíaca de 146 min^{-1} . A paciente recobrou a consciência, começou a respirar espontaneamente e respondeu por meio de movimentos oculares nos 15 minutos seguintes. A decisão de adiar a cirurgia foi tomada e a paciente foi transferida para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Na UTI, a paciente foi colocada em ventilação mecânica e a gasometria arterial inicial mostrou acidose mista respiratória e metabólica. Receitou-se à paciente hidrocortisona intravenosa (50 mg a cada seis horas) e ranitidina (50 mg a cada 12 horas). A paciente precisou de suporte inotrópico com dopamina ($10 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), norepinefrina ($5 \text{ mcg} \cdot \text{min}^{-1}$) e epinefrina ($2 \text{ mcg} \cdot \text{min}^{-1}$) para manter a pressão arterial acima de 70% dos níveis pré-choque.

Norepinefrina foi gradualmente reduzida e interrompida nas duas horas seguintes. A pressão arterial melhorou gradualmente de 99/54 mmHg para 140/90 mmHg, com frequência cardíaca de 98-113.min⁻¹ na manhã seguinte, 24 horas após o evento. Todos os agentes vasoativos foram gradualmente reduzidos e interrompidos. A paciente estava consciente e respondia aos comandos. Após o teste para extubação (T-Piece trial), a paciente foi extubada. Após a extubação, a paciente pôde falar e conseguiu manter seus parâmetros vitais com suplementação de oxigênio via máscara. A hidrocortisona foi interrompida no terceiro dia após o evento e a paciente foi transferida para sua cabine. O inchaço facial reduziu gradualmente e a paciente voltou à normalidade sem qualquer efeito residual da reação anafilática.

Os medicamentos anti-hipertensivos foram reiniciados três dias depois e a paciente foi operada após duas semanas, com cobertura antibiótica de ciprofloxacina intravenosa no perioperatório e anestesia geral com propofol, fentanil e vecurônio para indução e intubação traqueal e isoflurano, óxido nítrico e vecurônio para manutenção da anestesia. Após a cirurgia, a reversão do bloqueio neuromuscular foi feita com neostigmina e glicopirrolato. Após um curso intraoperatório e pós-operatório sem intercorrências, a paciente recebeu alta hospitalar duas semanas após a cirurgia.

Discussão

Embora se tenha relatado que a incidência de anafilaxia no perioperatório seja de 1 em 10.000-20.000 procedimentos de anestesia, ela é responsável por 3-10% das fatalidades no perioperatório.¹ Portanto, a anafilaxia é uma grande preocupação para os anesthesiologistas que administram vários fármacos com potencial para causar hipersensibilidade fatal a qualquer medicamento.² A anafilaxia foi definida como “uma grave reação de hipersensibilidade, sistêmica ou generalizada, com risco para a vida” ou “uma grave reação alérgica de início rápido que pode ser fatal”.³ As reações alérgicas aos anestésicos geralmente ocorrem dentro de 10 minutos da exposição ao fármaco, mas também podem ocorrer mais tardiamente, de 30 minutos a várias horas mais tarde.⁴ No entanto, mais de 90% das reações provocadas pelo uso de medicamentos intravenosos ocorrem dentro de três minutos de sua administração.⁵ Neste caso, a paciente foi mantida dentro de bons parâmetros hemodinâmicos até que a injeção de cefuroxima foi iniciada. Portanto, parece que cefuroxima foi a causa dessa reação anafilática. A subsequente administração sem intercorrências da anestesia geral duas semanas depois, com uso dos mesmos fármacos (exceto cefuroxima) antes da incisão, reafirmou nossa crença de que cefuroxima induziu a anafilaxia.

Há evidência suficiente na literatura sobre a segurança das cefalosporinas (incluindo cefuroxima) em pacientes que relatam alergia à penicilina.^{6,7} Embora o teste de pele pudesse ter sido feito antes da administração de cefuroxima, nenhum teste diagnóstico validado (incluindo testes de pele) tem sensibilidade suficiente para avaliar a alergia mediada por IgE a outros antibióticos diferentes de penicilina.⁸ Mesmo em pacientes comprovadamente alérgicos à penicilina, o risco de uma reação devido à cefalosporina com cadeias laterais diferentes de penicilina/amoxicilina é tão

baixo que o seu uso é “justificado e médico-legalmente defensável pela evidência disponível atualmente”.⁹

Em nossa paciente, a anafilaxia foi diagnosticado pelos “critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia”, como sugerido por Sampson et al.¹⁰ Bradicardia é uma apresentação incomum durante a anafilaxia. Em nossa paciente, a pré-medicação com beta bloqueador e a hipóxia grave poderiam ser a razão provável para essa apresentação incomum.¹¹

Existem numerosos casos de choque anafilático grave refratário a catecolaminas.¹² Há relato de que os inibidores da ECA estão associados ao aumento do risco de reação mais grave a partir da imunoterapia com veneno ou picada de inseto.¹³ Há relatos isolados de casos de resistência à epinefrina em pacientes que recebem bloqueadores alfa-adrenérgicos.¹⁴ A resistência a catecolaminas exógenas em pacientes que recebem beta-bloqueadores não é apenas devida à dessensibilização dos receptores adrenérgicos, mas envolve também o óxido nítrico, que desempenha um papel central na fisiopatologia da anafilaxia. Descobriu-se que o aumento da síntese do óxido nítrico é responsável pelo choque vasodilatador resistente a vasopressores.¹⁵ Os pacientes em tratamento com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina têm risco maior de anafilaxia, pois esses fármacos “inibem o metabolismo de angiotensina, bradicinina e substância P” e desorganizam a ativação compensatória do sistema renina-angiotensina.¹³ Os inibidores da ECA também prejudicam a quebra de bradicinina (um mediador vasoativo que causa hipotensão severa em anafilaxia).¹³ Possivelmente, o efeito sinérgico de todos os anti-hipertensivos concomitantes (atenolol, losartana, prazosina, nicardipina) contribuiu para o choque anafilático refratário com apenas uma resposta transiente aos 10 mL de epinefrina (1:10.000) em nossa paciente.

No choque anafilático refratário, norepinefrina, metaraminol, azul de metileno ou glucagon foram recomendados.^{1,15} Embora uma infusão de dopamina e de norepinefrina tenham sido iniciadas em nossa paciente, “nenhuma superioridade evidente de dopamina, dobutamina, noradrenalina, fenilefrina ou vasopressina (adicionadas à epinefrina, isoladas ou comparadas entre si) foi demonstrada em estudos clínicos”.¹⁶ Com base na resposta clínica, a infusão de epinefrina foi adicionada na UTI e a de norepinefrina foi gradualmente reduzida subsequentemente. Em suspeita de anafilaxia, amostras de sangue para estimar a triptase devem ser colhidas entre 15 e 180 minutos e para histamina entre 15 e 60 minutos a partir do início dos sintomas. A especificidade desses testes foi questionada e valores normais não excluem a anafilaxia.¹⁶ Sugeriu-se que o teste cutâneo deve ser feito 4-6 semanas após a reação para identificar a alergia específica.¹⁷ Há evidências de que em casos de história clínica conclusiva e forte associação temporal com o fármaco implicado, os testes cutâneos ou *in vitro* IgE-específicos e/ou os testes de provocação podem não ser justificados.¹² Os meios para feita desses testes não estavam disponíveis em nosso cenário. Portanto, não foram considerados para avaliação complementar.

Epinefrina continua sendo o único medicamento de primeira linha em anafilaxia e o choque anafilático refratário deve ser considerado em pacientes que fazem uso regular

de vários medicamentos anti-hipertensivos. Como a anafilaxia perianestésica se torna mais comum,¹⁸ uma observação atenta e o rápido reconhecimento da anafilaxia são fundamentais para reduzir seu resultado adverso.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia. *Anesthesiology*. 2009;111:1141–50.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:91–101.
- 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.
- Hepner DL, Castells MC. Latex allergy: an update. *Anesth Analg*. 2003;96:1219–29.
- Blas M, Briesacher KS, Lobato EB. Bacitracin irrigation: a cause of anaphylaxis in the operating room. *Anesth Analg*. 2000;91:1027–8.
- Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? *Am J Med*. 2006;119:254, e11–9.
- Engelman R, Shahian D, Shemin R, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. Part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1569–76.
- Bernstein IL, Li JT, Bernestein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:S1–142.
- Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract*. 2006;55:106–12.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:391–7.
- Brown SGA. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:359–64.
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:477–80, e1–42.
- Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127 Suppl.:S1–55.
- Watson A. Alpha adrenergic blockers and adrenaline. A mysterious collapse. *Aust Fam Phys*. 1998;27:714–5.
- Evora PR, Simon MR. Role of nitric oxide production in anaphylaxis and its relevance for the treatment of anaphylactic hypotension with methylene blue. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:306–13.
- Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2010;4:13–37.
- Guttormsen AB, Harboe T, Pater G, Florvaag E. Anaphylaxis during anaesthesia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010;130:503–6.
- Chacko T, Ledford D. Peri-anesthetic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27:213–30, vi.